

УДК 616.24-006.03-031.62:616.24-005.1-08-07(045)
DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-63-67

Особенности регионарного легочного гемостаза у больных, оперированных по поводу доброкачественных периферических образований легких

А.Ю. Богородский, А.В. Кулигин, А.М. Фисун

Аннотация

Цель – на основе особенностей легочного регионарного гемостаза у больных, оперированных на легких по поводу доброкачественных опухолей, разработать способ профилактики тромбоэмболических осложнений мелких ветвей легочной артерии в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Обследовано 30 пациентов мужского пола в возрасте $62 \pm 2,4$ года. Всем пациентам была выполнена операция на легких (как правило, лобэктомия). Кровь забирали интраоперационно из а. pulmonale (притекающая венозная кровь), v. pulmonale (оттекающая артериальная кровь) и из кубитальной вены. Изучали следующие параметры коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: свободный эндогенный гепарин определяли по титру протамина, количество тромбоцитов и исследование их агрегационной способности – на гемоанализаторе, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количественный анализ фибриногена, протеин С – хромогенным методом на анализаторе CoaLAB 1000.

Результаты. Был установлен дисбаланс между свертывающей и противосвертывающей системами, который проявлялся нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене (увеличение агрегационной способности тромбоцитов, наиболее выраженное в периферической венозной крови), плазменном звене (укорочение АЧТВ, наиболее выраженное в артериальной крови, и увеличение уровня фибриногена), в антикоагуляционном звене (некоторое снижение уровня протеина С и гепарина в периферической крови), что характерно для гиперкоагуляции и является основой для развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Данные изменения наиболее характерны для крови, взятой из кубитальной вены. Это свидетельствует о высокой возможности тромбообразования именно в большом круге кровообращения. Наименьший риск образования тромбов был установлен в крови легочной вены (оттекающая кровь). Установлена корреляция средней степени между уровнем свободного гепарина в артериальной и венозной крови.

Заключение. Полученные результаты позволили разработать индивидуальный план ведения больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений с ранним включением в программу лечения антикоагулянтов в профилактических дозах.

Ключевые слова: гемостаз, эндогенный гепарин, тромбоэмболические осложнения, послеоперационный период.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Богородский А.Ю., Кулигин А.В., Фисун А.М. Особенности регионарного легочного гемостаза у больных, оперированных по поводу доброкачественных периферических образований легких. Наука и инновации в медицине. 2019;4(4):63-67. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-63-67

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Сведения об авторах

Богородский А.Ю. – к.м.н., доцент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине. ORCID: 0000-0002-7589-7823

Кулигин А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине. ORCID: 0000-0001-5705-215X

Фисун А.М. – к.м.н., доцент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине.

Автор для переписки

Богородский Андрей Юрьевич

Адрес: Саратовский государственный медицинский университет, ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, Россия, 410012.

E-mail: abogorod59@mail.ru

Тел.: +8 (906) 316 06 72.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Рукопись получена: 03.11.2019

Рецензия получена: 20.11.2019

Решение о публикации принято: 24.11.2019

Features of local pulmonary hemostasis in patients who received surgical treatment for benign peripheral lung tumors

Andrey Yu. Bogorodskiy, Aleksandr V. Kuligin, Aleksey M. Fisun

Abstract

Objectives – to develop a method for prevention of thromboembolic events in small branches of pulmonary artery in post-operative period, based on features of local pulmonary hemostasis in patients who underwent lung surgery for benign tumors.

Material and methods. 30 male patients aged 62 ± 2.4 years old were included in the study. All patients underwent lung surgery (mainly lobectomy). Blood was drawn intra-operationally from a. pulmonale

(arriving venous blood), v. pulmonale (outflowing blood) and cubital vein. The following parameters of coagulative and thrombotic-vascular hemostasis were examined: free endogenous heparin was evaluated by protamine titration, platelet count and platelet aggregative properties were registered, using hematology analyzer, activated partial thromboplastin time (aPTT), quantitative analysis of fibrinogen and protein C was performed using CoaLAB 1000 analyzer.

Results. Study of hemostasis features in patients, who underwent lung surgery, has revealed an imbalance of coagulation and anticoagulation systems, which manifested itself as dysfunctions in thrombocytic-vascular hemostasis (increase in platelets aggregative properties, most notable in peripheral venous blood), plasma hemostasis (decrease in aPTT, most notable in arterial blood, and increased fibrinogen level) and anticoagulation (modestly decreased protein C and heparin levels in peripheral blood), which is characteristic of hypercoagulation, being the possible basis for development of thromboembolic complications in post-operative period. These changes are most typical for blood taken from cubital vein, which is indicative of increased possibility of clot formation specifically in systemic circulation. The least risk of clot formation was established in pulmonary vein blood (outflowing blood). Moderate correlation between free heparin level in arterial blood and venous blood was established.

Conclusion. The derived results have allowed us to develop an individual management plan for patients with increased risk of thromboembolic events, which includes early administration of anticoagulant agents in prophylactic doses.

Keywords: hemostasis, endogenous heparin, thromboembolic complications, post-operative period.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Bogorodskiy AYu, Kuligin AV, Fisun AM. **Features of local pulmonary hemostasis in patients who received surgical treatment for benign peripheral lung tumors.** *Science & Innovations in Medicine.* 2019;4(4):63-67. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-63-67

Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

Information about authors

Andrey Yu. Bogorodskiy – PhD, Associate Professor of the Department of emergency anesthesiology and resuscitation and simulation technologies in medicine. ORCID: 0000-0002-7589-7823

Aleksandr V. Kuligin – PhD, Professor, the Head of the Department of emergency anesthesiology and resuscitation and simulation technologies in medicine. ORCID: 0000-0001-5705-215X

Aleksey M. Fisun – PhD, Associate Professor of the Department of emergency anesthesiology and resuscitation and simulation technologies in medicine.

Corresponding Author

Andrey Yu. Bogorodskiy

Address: Saratov State Medical University,
112 B. Kazachiya st., Saratov, Russia, 410012.

E-mail: abogorod59@mail.ru

Phone: +8 (906) 316 06 72.

Received: 03.11.2019

Revision Received: 20.11.2019

Accepted: 24.11.2019

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболические осложнения в 15–30% случаев сопровождают течение болезни у пациентов с патологией легких [1, 2, 3]. Во многих случаях тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии развивается у пациентов, не имеющих клинических симптомов тромбоза глубоких вен малого таза или вен нижних конечностей [4, 5]. Легкие являются одними из центральных органов, где вырабатываются и депонируются физиологические антикоагулянты [1, 6]. Операция на легких повышает риск тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии за счет высокой травматичности: массивное повреждение ткани приводит к образованию и попаданию в кровоток значительного количества активаторов свертывающей системы крови, приводящих к гиперкоагуляции. Из-за нарушения взаимоотношения в свертывающей и противосвертывающей системах на фоне замедления кровотока в легочных сосудах, особенно в послеоперационном периоде, происходит образование тромбов различного диаметра. Риск тромботических осложнений повышается при кровопотере – как во время операции, так и после проведения гемотрансфузии.

Несмотря на значительный объем эпидемиологических данных о высокой частоте и высоком риске развития тромботических осложнений, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии по-прежнему остается актуальной проблемой.

В 80% случаев наблюдается бессимптомное, скрытое течение предтромботического или тромбофилического периода, что привело к возникновению нового термина «silent killer» – «молчаливый убийца» [7, 8].

В отечественной литературе имеется значительное число противоречивых публикаций по проблеме тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, единичные сообщения о значимости отдельных вариантов

состояния системы гемостаза в патогенезе венозного тромбоэмболизма [9, 10]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования взаимоотношения общего и регионарного гемостаза для разработки принципов диагностики и профилактики тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

ЦЕЛЬ

На основе особенностей общего и легочного регионарного гемостаза у больных, оперированных на легких по поводу доброкачественных опухолей, разработать способ профилактики тромбоэмболических осложнений мелких ветвей легочной артерии в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 30 пациентов мужского пола в возрасте $62 \pm 2,4$ года. Все пациенты в плановом порядке были оперированы на легких по поводу доброкачественных периферических новообразований. В 23 случаях выполнена секторальная резекция нижней доли правого легкого, в 7 случаях – лобэктомия. Обезболивание – комбинированно-потенцированное с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Используемые средства для наркоза – пропофол 400 мг, фентанил – 0,5 мг (средние дозы). Эффективность проведения ИВЛ осуществляли на основе газового состава артериальной крови, в начале и в завершающей стадии оперативного вмешательства.

Поочередно, начиная с приводящего сосуда, осуществляли забор крови в объеме 5,0 мл первоначально из притекающего, затем из оттекающего сосуда, непосредственно перфузирующего долю легкого. Для сравнения результатов брали венозную кровь из кубитальной вены по общепринятой методике. Кровь

переливали в три мерные пробирки (первая пробирка — кровь из артериального сосуда легкого, вторая пробирка — кровь из венозного сосуда легкого, третья пробирка — кровь из кубитальной вены). Каждая пробирка содержала 0,1 мл гепарина, разведенного 4,9 мл физиологического раствора.

Свободный гепарин определяли по титру протамина: в пробирке смешивали 0,2 мл физиологического раствора, 0,2 мл крови и 0,01-процентный раствор протамина сульфата по схеме, инкубировали в термостате в течение 30 минут при температуре 37°C. Учет результатов вели по первой пробирке, в которой свернулась кровь.

Изучение тромбоцитарного звена гемостаза включало подсчет количества тромбоцитов и исследование их агрегационной способности с коллагеном на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (НПФ «БИОЛА», Москва, 2012).

Изучали параметры коагуляционного и эндотелиально-тромбоцитарного гемостаза. Свободный эндогенный гепарин определяли по титру протамина; количество тромбоцитов и исследование их агрегационной способности — на гемоанализаторе; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количественный анализ фибриногена, протеин С — хромогенным методом на автоматическом коагулометре СоaLAB 1000 (LABiТес, Германия).

Полученные в исследовании данные обработаны с помощью методов системного статистического анализа с использованием программ Statistica 6.0. Малый объем выборки и анализ распределения показателей с помощью вычисления критерия Шапиро — Уилка (1965) и построения гистограмм показали целесообразность использования непараметрических методов статистической обработки данных. Рассчитывали медиану, нижний и верхний квартиль. Множественное сравнение показателей проводили с помощью дисперсионного анализа Friedman ANOVA. Парное сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Для выявления взаимосвязей между показателями использовали корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К первичному звену гемостаза относится сосудисто-тромбоцитарный. Для его полноценного обеспечения важны как количество тромбоцитов, так и их агрегационная способность. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяет тромбообразование в 95% случаев [9]. К наиболее важным факторам свертывания тромбоцитов относится мембранный фосфолипидный фактор III, являющийся основой для взаимодействия плазменных факторов и образования их активных комплексов. Важны также VI фактор тромбоцитов — ретрактозим, необходимый для сокращения и уплотнения сгустка фибрина, активаторы полимеризации мономеров фибрина, фактор V и другие факторы фибринолиза и свертывания, концентрирующиеся на их поверхности. Это приводит к их высокой концентрации в гемостатической пробке (протромбин, тромбопластин,

конвертин, факторы II, III, V, VIII, IX, X, XI, XII, плазминоген и др.). За счет этого тромбоциты в большей степени влияют на интенсивность и скорость локального свертывания в зоне тромбообразования, а не на процесс свертывания крови вообще [10, 11].

Установлено, что количество тромбоцитов в исследовании колебалось от 155 до 369×10⁹/л и в среднем составляло 218 (180; 265)×10⁹/л, что не выходит за границы нормальных показателей. Степень агрегации тромбоцитов в артериальной крови составляла от 80 до 109%, у 20% пациентов она была выше нормальных значений, у 10% — ниже. Степень агрегации тромбоцитов в венозной крови составляла от 30 до 100%, что выше нормальных значений (отмечено у 10% пациентов). Степень агрегации тромбоцитов в крови, взятой из кубитальной вены, составляла от 50 до 100%, у 43% пациентов регистрировался показатель выше контрольных значений.

При сопоставлении данных по агрегации тромбоцитов в крови, взятой из разных источников, установлено, что у 20% пациентов была склонность к гиперагрегации во всех пробах крови с укорочением времени агрегации до 2–5 секунд, которая не зависит от скорости кровотока.

Для выявления плазменных нарушений внутренней системы активации X фактора в первой фазе свертывания крови исследовали АЧТВ. При дисперсионном анализе АЧТВ выявлены статистически значимые различия в артериальной, венозной и периферической крови (Friedman ANOVA Chi Sq. = 12,18, p<0,05). Установлено, что в артериальной крови (притекающая кровь к легким) АЧТВ составляло от 17,2 до 24,4 с и среднее значение составило 20,6 (18,6; 21,9) с. В венозной крови (оттекающая кровь от легких) оно колебалось от 18,5 до 26,6 с и в среднем составляло 23,8 (23,1; 24,8) с, что было на 15,6% выше, чем в артериальной крови (p<0,05). В периферической крови АЧТВ входило в диапазон 20,2–26,9 с и в среднем составляло 22,7 (21,7; 23,8) с, что было на 10,2% выше, чем в артериальной крови (p=0,05) и на 4,6% ниже, чем в венозной крови (p=0,15).

Таким образом, в большинстве случаев АЧТВ было ниже показателей нормы. Наименьшее АЧТВ отмечалось в притекающей венозной крови к легким, наибольшее — в оттекающей артериальной крови от легких (рисунки 1).

Корреляции между АЧТВ из разных мест забора крови не выявлено. Укорочение АЧТВ характерно при преобладании гиперкоагуляции, что может свидетельствовать о повышенном риске тромбообразования мелких ветвей легочной артерии.

Одним из важнейших компонентов гемостаза является фибриноген, который участвует в третьей фазе образования тромба. При запуске процесса свертывания крови фибриноген подвергается ферментативному расщеплению тромбином, в результате чего образуется фибрин-мономер, который под действием XIII фактора свертывания полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрин-полимера [1]. Установлено, что уровень фибриногена в среднем составлял 3,9 (3,1;

4,8) г/л. У 50% пациентов показатели фибриногена превышали показатели нормы, что характерно для раннего послеоперационного периода. Это свидетельствует о преобладании процессов гиперкоагуляции и может способствовать тромбообразованию [10].

Процесс тромбообразования зависит не только от состояния свертывающей системы, но во многом определяется состоянием противосвертывающей, или антикоагулянтной, системы, которая включает первичные (генетически обусловленные) и вторичные (образующиеся в процессе свертывания и фибринолиза) антикоагулянты. Первичные антикоагулянты содержатся в крови постоянно, и их синтез не зависит от активности системы свертывания крови. Они выделяются в кровоток с постоянной скоростью и взаимодействуют исключительно с активными формами факторов коагуляции, в то время как неактивные формы в виде прокоагулянтов инактивации не подвергаются [4].

К первичным антикоагулянтам относят гепарин, антитромбин III, кофактор гепарина II, $\alpha 2$ -макроглобулин, протеин С, протеин S, $\alpha 1$ -антитрипсин, тромбомодулин, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI) и др. [1].

Гепарин является ингибитором, который тормозит все фазы гемокоагуляции за счет взаимодействия с антитромбином III и подавления активации тромбина, факторов IXa, Xa, XIa, XIIa и прекалькерина [9]. Гепарин активирует фибринолиз, образует комплексы с фибриногеном, плазмином и адреналином, которые оказывают противосвертывающее и фибринолитическое действие.

При анализе уровня эндогенного гепарина выявлены статистически значимые различия в артериальной, венозной и крови из кубитальной вены (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 8,051, $p < 0,01$).

В артериальной крови уровень эндогенного гепарина колебался в диапазоне от 2 до 6 ЕД, в среднем составлял 4 (3,5; 6) ЕД; у 43% (то есть у большинства) – 4 ЕД и у 33% пациентов – 6 ЕД.

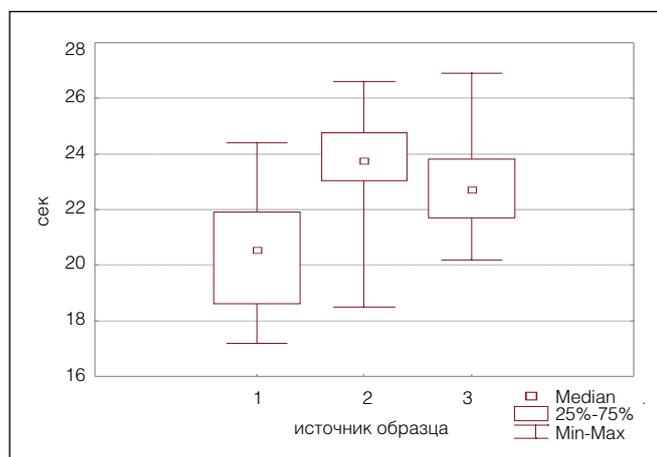


Рисунок 1. АЧТВ в крови пациентов, перенесших операцию на легких: 1 – в артериальной (притекающая кровь); 2 – в венозной (оттекающая кровь); 3 – в периферической (венозная кровь).

Figure 1. APTT in patients after lung surgery: 1 – in arterial blood (arriving blood); 2 – in venous blood (outflowing blood); 3 – in peripheral blood (venous).

В венозной крови он колебался от 3 до 7 ЕД, в среднем составлял 5 (4,5; 6) ЕД, что на 25% выше, чем в артериальной крови ($p < 0,05$). При этом по 8% пациентов имели уровень эндогенного гепарина 3 и 7 ЕД, 17% – 4 ЕД, 43% – 5 ЕД, 23% – 6 ЕД.

В периферической венозной крови уровень свободного гепарина входил в диапазон от 2 до 6 ЕД, в среднем составлял 4 (3; 4,5) ЕД и статистически значимо не отличался от притекающей к легким крови ($p < 0,05$), но был значительно ниже, чем в венозной оттекающей от легких крови ($p < 0,05$). При этом по 17% пациентов имели уровень гепарина 2, 3 и 5 ЕД, большинство (43%) – 4 ЕД и 7% – 6 ЕД.

Установлена взаимосвязь между уровнем эндогенного гепарина в артериальной и венозной крови ($R = 0,60$, $p < 0,05$), однако взаимосвязи с АЧТВ не выявлено. Таким образом, наибольший уровень гепарина отмечался в венозной крови, наименьший – в периферической (рисунок 2).

Протеин С, образующийся в гепатоцитах, – витамин К-зависимый белок, который превращается в активную протеазу тромбином после связывания обеих молекул с тромбомодулином на эндотелиальных клетках. После взаимодействия с протеином S (кофактором протеина С) активированный протеин С гидролизует фактор Va и фактор VIIIa, тормозит образование фибрина и стимулирует фибринолиз и выделение тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками [1].

При дисперсионном анализе уровня протеина С (нормальные показатели 70–130%) не выявлено статистически значимых отличий в артериальной, венозной и периферической крови (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 1,35, $p < 0,508$).

В артериальной крови уровень протеина С входил в диапазон 62–88% и в среднем составлял 77,5% (74; 82). В венозной крови уровень протеина С колебался в пределах 64–90% и в среднем составлял 74% (70; 82), что статистически значимо не отличалось от уровня в артериальной крови ($p = 0,59$). В периферической крови уровень

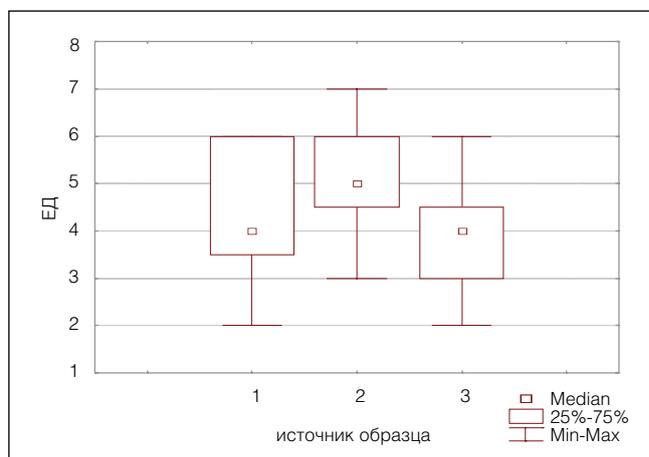


Рисунок 2. Уровень свободного гепарина в крови пациентов, перенесших операцию на легких: 1 – в артериальной (притекающая кровь); 2 – в венозной (оттекающая кровь); 3 – в периферической (венозная кровь).

Figure 2. Free heparin level in patients after lung surgery: 1 – in arterial blood (arriving blood); 2 – in venous blood (outflowing blood); 3 – in peripheral blood (venous).

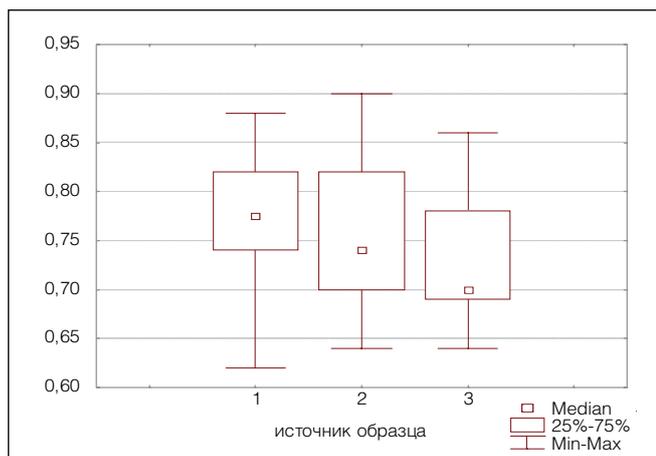


Рисунок 3. Уровень протеина С в крови пациентов, перенесших операцию на легких: 1 – в артериальной (притекающая кровь); 2 – в венозной (оттекающая кровь); 3 – в периферической (венозная кровь).

Figure 3. Protein C level in patients after lung surgery: 1 – in arterial blood (arriving blood); 2 – in venous blood (outflowing blood); 3 – in peripheral blood (venous).

протеина С составлял 64–86%, в среднем 70% (69; 78). Корреляционной взаимосвязи между уровнем протеина С из разных источников не выявлено (рисунок 3).

Таким образом, уровень протеина С у данной группы пациентов находился на нижней границе нормы, наименьший уровень протеина С отмечался в периферической крови, наибольший – в артериальной. Снижение уровня протеина С, так же, как и протеина S и антитромбина III, либо его структурные дефекты ведут к повышению свертываемости крови и в послеоперационном периоде являются одним из факторов риска тромботических осложнений.

Дефицит протеина С – частая причина тромбоемболических заболеваний у пожилых людей, поэтому определение его показано у больных в возрасте старше 50 лет, страдающих тромбозами, у которых его недостаточность составляет 25–40% [10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выявленных особенностей взаимодействий показателей общего и регионарного гемостаза у пациентов, оперированных на легких, был установлен дисбаланс между свертывающей и противосвертывающей системами. Он проявлялся нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене (увеличение агрегационной способности тромбоцитов), плазменном звене (укорочение АЧТВ и увеличение уровня фибриногена), антикоагуляционном звене (снижение уровня гепарина и протеина С). Это характерно для гиперкоагуляции, являющейся основой для возможного развития тромботических осложнений в легочном бассейне в послеоперационном периоде. Данные изменения наиболее характерны для крови, взятой из кубитальной вены, что свидетельствует о высокой возможности тромбообразования в венозных сосудах большого круга кровообращения с последующей эмболизацией сосудов малого круга кровообращения.

Наименьший риск образования тромбов – в крови, оттекающей от легких, не только в связи с большим уровнем гепарина, но и в связи с большей скоростью кровотока. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tret'yakova OS. Anticoagulant (anti-clotting) system. (In Russ.). [Третьякова О.С. Антикоагулянтная (противосвертывающая) система]. URL: <http://www.likar.info/pro/article-53081>
- Deilcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:245–48.
- Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetric: clinical practice guidelines. *European Journal of Anesthesiology.* 2006;23:95–116.
- Sekacheva MN. Prevention of the thromboembolic complications in surgery of a thick gut. *Trudnyu patsient.* 2007;14:74–76. (In Russ.). [Секачева М.Н. Профилактика тромбоемболических осложнений в хирургии толстой кишки. *Трудный пациент.* 2007;14:74–76].
- Bokarev IN, Popova LV, Kondrat'eva TB. Venous thromboembolism: treatment and prevention. *Consilium medicum.* 2005;7(1):67–71. (In Russ.). [Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б. Венозный тромбоемболизм: лечение и профилактика. *Consilium medicum.* 2005;7(1):67–71].
- Ivanov EP. Guide to a hemostasiology. Minsk, 1991. (In Russ.). [Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск, 1991]. URL: <http://www.medicus.ru/hsurgery/specialist/geparin-i-ego-mesto-v-sosudistoj-hirurgii-21429>
- Jr Kniffin WD, Baron JA, Barrett J. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994;154 (8):861–66.
- Baeshko AA. Postoperative thrombosis of deep veins of the lower extremities and thromboembolism of a pulmonary artery. *Epidemiology. Etiopatogenez. Profilaktika.* M., 2000. (In Russ.). [Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболия легочной артерии. Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика. М., 2000].
- Morozov KM, Lavrent'ev AV, Melkumyan AL. Heparin and its place in vascular surgery. (In Russ.). [Морозов К.М., Лаврентьев А.В., Мелкумян А.Л. Гепарин и его место в сосудистой хирургии]. URL: <http://www.medicus.ru/hsurgery/specialist/geparin-i-ego-mesto-v-sosudistoj-hirurgii-21429.phtml>
- Research of a hemostasis. Vascular platelet hemostasis. (In Russ.). [Исследование гемостаза. Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз. URL: <http://medznate.ru/docs/index-31933.html>
- Physiology of system of a hemostasis. Part 1. Vascular platelet hemostasis. A role of platelets in ensuring formation of primary blood clot. (In Russ.). [Физиология системы гемостаза. Часть 1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Роль тромбоцитов в обеспечении формирования первичного тромба]. URL: <http://www.likar.info/pro/article-46511-fiziologiya-sistemyi-gemostaza-chast-1-sosudisto-trombotsitarniy-gemostaz-rol-trombotsitov-v-obespechenii-formirovaniya-pervichnogo-tromba>