

## ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОМ ЗВЕНЕ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ МАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ МАЛЫХ СРОКОВ И МЕТОД ИХ КОРРЕКЦИИ

Аксентьева А.В.<sup>1</sup>, Полякова В.А.<sup>1</sup>, Карпова И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: alexa.aksentieva@yandex.ru

Проведено исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в постабортном периоде у 95 женщин, которым было проведено медикаментозное прерывание нежеланной маточной беременности в сроке до 63 дней аменорей с использованием 200 или 600 мг мифепристона и оральным приемом 800 мкг мизопростола, затем с целью постабортной реабилитации был назначен низкодозированный комбинированный оральная контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Части пациенток (42) совместно с гормональным контрацептивом был назначен витаминно-минеральный комплекс с антиоксидантами. Установлено, что на фоне приема КОК в постабортном периоде наблюдается напряжение в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, которое проявляется с первого цикла применения достоверным снижением количества тромбоцитов, увеличением их среднего объема, укорочением времени агрегации, увеличением степени агрегации и максимального размера агрегатов, увеличением активности факторов P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub>. При включении в комплекс мер реабилитации после медикаментозного прерывания маточной беременности малых сроков витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза имели менее выраженный характер в соответствующих циклах, что способствует повышению профиля безопасности комбинированного оральная контрацептива за счет снижения риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: медикаментозный аборт, гормональная контрацепция, постабортная реабилитация, гемостатические сдвиги.

## THE CHANGES AT A VASCULAR-PLATELET LINK OF HEMOSTASIS IN THE BACKGROUND OF REHABILITATION AFTER MEDICAL INTERRUPTION OF INTRAUTERINE PREGNANCY OF EARLY TERMS AND METHOD OF THEIR CORRECTION

Aksentyeva A.V.<sup>1</sup>, Polyakova V.A.<sup>1</sup>, Karpova I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Tyumen State Medical University" Ministry of Health of Russia, Tyumen, e-mail: alexa.aksentieva@yandex.ru

The study of parameters of vascular-platelet hemostasis in the post-abortion period in 95 women who underwent medical interruption of unwanted uterine pregnancy in the period up to 63 days of amenorrhea using 200 or 600 mg of mifepristone and oral administration of 800 µg of misoprostol, then for post-abortion rehabilitation was appointed low-dose combined oral contraceptive containing 30 µg of ethinylestradiol and 2 mg of chlormadinone acetate. Part of patients (42) together with hormonal contraceptive were prescribed vitamin-mineral complex with antioxidants. It was found that against the background of taking combined oral contraceptive in the post-abortion period, there is a tension in the vascular-platelet link of hemostasis, which manifests itself from the first cycle of application with a significant decrease in the number of platelets, an increase in their average volume, a shortening of aggregation time, an increase in the degree of aggregation and the maximum size of aggregates, an increase in the activity of factors P<sub>3</sub> and P<sub>4</sub>. When included in the complex of rehabilitation measures after medical interruption of uterine pregnancy of early-term vitamin-mineral complex with antioxidants changes in the vascular-platelet hemostasis were less pronounced in the corresponding cycles, which contributes to the safety profile of the combined oral contraceptive by reducing the risk of thrombotic complications.

Keywords: medical abortion, hormonal contraception, post-abortion rehabilitation, hemostatic changes.

Современные исследователи при обсуждении темы абортов высказывают озабоченность по поводу того, что законное прерывание нежеланной беременности может воспрепятствовать использованию контрацепции или прийти на смену контрацепции, как

средство регулирования рождаемости и размера семьи [1]. Данное обстоятельство связано с широким распространением «безопасного», неинвазивного медикаментозного метода прерывания беременности, который тем не менее, как любое медицинское вмешательство, имеет определенный процент осложнений, нарушающих репродуктивное здоровье [2-4]. Так, при наличии одного-двух абортов вероятность возникновения осложнений составляет 3-4%; при наличии в анамнезе 3-4 абортов – 18-20%; женщины, перенесшие 6-7 абортов, в 100% случаев рискуют иметь осложнения. Использование гормональных методов контрацепции после аборта может рассматриваться как профилактика повторных абортов и некоторых гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные процессы репродуктивных органов и др.) и как патогенетическое средство при лечении осложнений прерывания беременности (нарушения менструальной функции, воспалительные процессы половых органов) [5]. Учитывая раннее возобновление сексуальной активности вскоре после не осложненного аборта и раннее восстановление фертильности (уже через 10 дней после завершения искусственного аборта в первом триместре вероятность наступления овуляции составляет 75,9%) [6], крайне важно, чтобы женщинам предлагались эффективные методы контрацепции, которые они смогут использовать, начиная сразу после аборта [7]. Гормональные методы контрацепции: комбинированные или чисто гестагенные, можно начать в день приема мизопростола. Эти методы включают оральные противозачаточные средства, инъекционные методы, импланты и контрацептивный пластырь [8].

Не следует забывать о побочных эффектах и осложнениях, вызываемых использованием гормональных контрацептивов. Самыми грозными из них являются тромбозы и тромбозмболии [9; 10]. Причем риск их возрастает в 2-7 раз по мере увеличения продолжительности применения [11; 12]. Несмотря на многообразие исследований по медикаментозному аборту на малых сроках беременности, сведения, характеризующие изменения отдельных показателей системы гемостаза, немногочисленны и разноречивы [13]. Отсутствуют данные и о степени выраженности влияния на систему гемостаза гормональной контрацепции в постабортном периоде медикаментозного прерывания беременности. Не исключено усиление протромботического влияния половых стероидов после инициации препаратами прогестинов в сочетании с простагландинами кровопотери, более выраженной, чем обычная менструация. В связи с этим появляется потребность в разработке оптимальной схемы постабортной реабилитации, учитывающей необходимость коррекции гемостатических сдвигов, возникающих после медикаментозного аборта и на фоне гормональной контрацепции.

**Цель исследования:** оценить эффективность и целесообразность назначения

витамино-минерального комплекса с антиоксидантами с целью коррекции гемостатических сдвигов, происходящих на фоне постабортной гормональной контрацепции.

### **Материал и методы исследования**

Объектом исследования стали 95 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которым проводилось медикаментозное прерывание нежеланной маточной беременности в сроке до 63 дней аменореи с использованием 200 или 600 мг мифепристона и оральным приемом 800 мкг мизопростола, затем с целью постабортной реабилитации был назначен низкодозированный комбинированный оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 2 мг хлормадинона ацетата (ХМА). Части пациенток (42) совместно с гормональным контрацептивом был назначен витаминно-минеральный комплекс с антиоксидантами Селмевит курсами по 1 таблетке 1 раз в сутки 30 дней, затем 30 дней перерыв. Исследование проводилось на базе КДЛ ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». Материалом исследования являлась венозная кровь, взятая натощак до прерывания беременности, в 1-е сутки после приема мифепристона, в 1-е сутки после приема мизопростола, на 19-21-й день приема активных таблеток КОК в 1, 3 и 6-м цикле. Материал отбирали в пробирки вакуумные Vacuette с ЭДТА для выполнения общего анализа крови, с натрия цитратом 3,2% (1:9), для исследования системы гемостаза, со СТАД-системой (натрия цитрат + теофиллин + аденозин + дипириридол) 3,2% (1:9) с двойной стенкой для определения фактора P<sub>4</sub>.

Оценка показателей тромбоцитарного гемостаза проводилась с помощью автоматического гематологического анализатора с автозагрузчиком MINDRAY BC-5800 (Китай). Оценивалось общее количество тромбоцитов (ТЦ), тромбоцитарные индексы – средний объем тромбоцитов (MPV) в фл., тромбокрит (PCT) в %, ширина распределения по объему (PDW).

Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ 2 «Биола» (Россия) по динамике изменения светопропускания плазмы и по динамике изменения размеров образующихся агрегатов. В качестве индуктора агрегации применяли 5 мкМ раствор аденозиндифосфата (АДФ) фирмы «Технология-Стандарт». Определяли 8 параметров агрегационной функции: СА – степень агрегации (отн. ед.), tMPA – время максимальных тромбоцитарных агрегатов (сек.), MPA – максимальный размер агрегатов (отн. ед./мин), tMCPA – время достижения максимального размера агрегатов (сек.), СА – степень агрегации (отн. ед.), tMA – время достижения максимальной агрегации (сек.), MCA – максимальная скорость агрегации (%/мин), tMCA – время достижения максимальной скорости агрегации (сек.). Тромбоцитарный фактор P<sub>3</sub> определяли по разнице показателей АВР бедной и богатой

тромбоцитами плазмы по Rabiner, Groder в описании [14]. Тромбоцитарный фактор P4 плазмы определяли методом ИФА, с помощью набора для определения тромбоцитарного фактора IV «ELISA», результат выражали в нг/мл. Для обработки результатов использовали систему для статистического анализа данных Statistica 6.0. Нормальность распределения исследуемых величин проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Вычисляли среднее значение исследуемых параметров и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения средних значений независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, считая различия достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе количественных показателей тромбоцитарного звена гемостаза на фоне приема КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 2 мг ХМА, с целью постабортной контрацепции после медикаментозного прерывания беременности малых сроков, в 1-м цикле выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества тромбоцитов на 22,2%, которое вновь повышается к концу 3-го цикла, но не достигает первоначальных значений и остается на достигнутом уровне к концу 6-го цикла применения. Соответственно изменению количества тромбоцитов в 1-м цикле отмечается и снижение гематокрита на 9,3%, который также возвращается к контрольному уровню через 3 месяца приема КОК. Изменения коснулись и показателя MPV, который достоверно увеличился в 1-м цикле на 13,1%, при дальнейшем приеме контрацептивного препарата объем тромбоцитов постепенно снижался, однако даже через полгода не достиг первоначального значения и остался достоверно выше его на 4,8%. Показатель распределения тромбоцитов по объему увеличился в 1-м цикле на 3,2%, затем вернулся к контрольному уровню.

Функциональное состояние тромбоцитов на фоне постабортной контрацепции также подвергалось изменениям. Так, достоверное укорочение времени агрегации наблюдается в конце 1-го цикла на 8,2%, в 6-м цикле - на 11,4% от контроля. В агрегатограммах отмечается значительное увеличение степени агрегации к 3-му циклу на 73,2%, к 6-му циклу СА немного уменьшается, но остается на 50,5% выше доабортного состояния. Время достижения максимального размера агрегатов удлиняется к 6-му циклу на 60,2%. Сам максимальный размер агрегатов достоверно увеличивается в 1-м цикле на 16,2%, затем незначительно снижается, вновь достигая к 6-му циклу показателя на 13,8% большего, чем контрольный. Время максимальной агрегации укорачивается уже к концу 1-го цикла приема КОК на 19,5%, к 3-му циклу на 23,5%, а к 6-му - на 25,3%. Максимальная скорость агрегации значительно увеличивается уже в 1-м цикле на 32,7%, затем немного снижается, оставаясь на 29,9% и 23,1% увеличенной в 3-м и 6-м циклах соответственно. Активность фактора P<sub>3</sub> в 3-м цикле

достоверно увеличилась на 12,3%, однако на фоне адаптивных изменений в организме к 6-му циклу вновь снизилась. Более выраженные изменения коснулись активности фактора P<sub>4</sub>, который имел тенденцию к росту с 3-го цикла и к концу 6-го достиг значения на 10,1% большего, чем контрольное. Состояние тромбоцитарного гемостаза у женщин, принимающих 30 мкг ЭЭ и 2 мг ХМА после медикаментозного прерывания беременности малых сроков, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин, использующих КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 2 мг ХМА, после медикаментозного прерывания нежеланной беременности малых сроков, M±SD

Показатель	Контрольная группа беременных до прерывания, n=95	Количество циклов КОК		
		1 n=53	3 n=49	6 n=46
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	265±55,5	206,2±25,2*	246,0±90,1	242,0±35,4*
Вр. агр. ТЦ	15,8±0,6	14,5±1,8*	15,4±0,9	14,0±0,0*
РСТ, %	0,22±0,05	0,20±0,03*	0,22±0,03	0,22±0,01
MPV, фл	8,4±1,2	9,5±0,3*	9,0±0,8*	8,8±0,4*
PDW, %	15,8±0,6	16,3±0,3*	16,2±0,4	15,7±0,4
СА, отн. ед.	5,3±0,7	5,7±1,4	4,9±2,4	4,7±0,8*
tMPA, с	25,6±7,8	23,0±7,6	22,7±7,1	41,0±6,6*
MPA, отн. ед./мин	13,0±2,9	15,1±1,5*	12,2±8,5	14,8±2,7*
tMCPA, с	10,1±0,3	10,0±0,0	10,7±1,2*	10,0±0,0
СА, %	29,1±7,2	30,2±15,3	50,4±8,6*	43,8±18,2*
tMA, с	263,4±24,4	212,0±44,0*	201,4±82,5*	196,7±59,1*
MCA, %/мин	28,1±16,3	37,3±16,2*	36,5±6,0*	34,6±14,4*
tMCA, с	13,9±3,2	17,0±5,3*	14,3±4,2	15,0±4,6
P <sub>3</sub> , с	65,6±4,5	67,7±23,0	73,7±3,9*	62,8±14,2
P <sub>4</sub> , нг/мл	84,9±33,4	82,5±15,1	89,2±34,2	93,5±13,1*

\* - изменения достоверны относительно состояния до прерывания беременности (контрольная группа), p<0,05

При включении в комплекс мер реабилитации после медикаментозного прерывания маточной беременности малых сроков витаминно-минерального комплекса с

антиоксидантами изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза имели менее выраженный характер в соответствующих циклах. Так, потребление тромбоцитов в 1-м цикле привело к снижению их уровня на 9,4% относительно контрольного, тем не менее их концентрация осталась на 16,5% больше, чем в группе без селмевита, а к 3-му и особенно 6-му циклу содержание тромбоцитов в группе с антиоксидантами достигло исходного значения. Сопоставимые изменения коснулись и уровня тромбокрита. На отсутствие выраженной стимуляции тромбоцитопоеза в данной группе указывает и достоверно меньший на 9,5% и 6,7% средний объем тромбоцитов в 1-м и 3-м циклах по сравнению с предыдущей группой. Показатель распределения тромбоцитов по объему достоверно не отличался от контроля и группы без антиоксидантов.

При анализе функциональных показателей тромбоцитарного звена в группе с антиоксидантами роста степени агрегации не наблюдалось, напротив, к 6-му циклу отмечалось ее снижение на 41,2% по сравнению с контролем. Очевидны и различия степени агрегации в сравнении с группой без селмевита, так, начиная с 3-го цикла СА достоверно на 52,4%, а в 6-м цикле - на 61,4% ниже. Время достижения максимального размера агрегатов удлиняется в 1-м цикле приема КОК с антиоксидантами на 26,2% и держится на этом уровне до конца 6-го цикла. Межгрупповые различия tMPA также прослеживаются в течение всего периода наблюдения и составляют в 1-м и 3-м циклах на 40,4% и 49,3% соответственно больший показатель в группе с антиоксидантами. Максимальный размер агрегатов достоверно увеличивался только в 1-м цикле на 9,2%, затем прогрессивно снижался, достигая к 6-му циклу показателя на 23,1% меньшего, чем контрольный, и на 32,4% меньшего уровня в соответствующем цикле без антиоксидантов. Время достижения максимальной скорости образования максимального размера агрегатов в группе женщин, получающих в комплексе реабилитационных мероприятий витаминно-минеральный комплекс, достоверно увеличилось в 1-м цикле на 19,8%, тенденция к увеличению сохранялась и в последующих циклах приема. В межгрупповом сравнительном аспекте достоверные различия заключались в удлинении tMCMRA по сравнению с предыдущей группой обследуемых в 1-м цикле на 21% и в 6-м - на 10%. Время максимальной агрегации в сравнении с группой без антиоксидантов оказалось достоверно длиннее в 1-м цикле на 13,7%, в 3-м - на 36,7%, в 6-м - на 42,1%. Замедлялось и время достижения максимальной скорости агрегации на 13,9% и 51,7% в 1-м и 3-м циклах в межгрупповом сравнительном аспекте. Показатель максимальной скорости агрегации в течение всего периода наблюдения также имеет достоверно более низкие значения на 39,1, 47,7 и 27,2% в соответствующих циклах.

Достоверных различий активности тромбоцитарного фактора P<sub>3</sub> в группе,

получающей антиоксиданты, по сравнению с доабортным состоянием, не отмечалось. Активность тромбоцитарного фактора P<sub>4</sub> на фоне приема антиоксидантов в комплексе послеабортной реабилитации достоверно снижалась относительно контроля в течение всего периода наблюдения. Межгрупповые различия заключаются в снижении активности P<sub>3</sub> в 3-м цикле на 19,4% и фактора P<sub>4</sub> на 18,5, 15,8 и 25,5% в 1, 3 и 6-м циклах соответственно.

Значения показателей сосудисто-тромбоцитарного звена у пациенток, получающих в комплексе реабилитационных мер после медикаментозного аборта КОК в сочетании с витаминно-антиоксидантным комплексом, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин, использующих КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в сочетании с витаминно-минеральным комплексом с антиоксидантами, после медикаментозного прерывания нежеланной беременности малых сроков, M±SD

Показатель	Контрольная группа беременных до прерывания, n=95	Количество циклов КОК		
		1 n=42	3 n=38	6 n=35
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	265±55,5	240,3±48,1*#	255,7±42,4	258,0±38,2#
Вр. агр. ТЦ	15,8±0,6	15,3±1,4	15,7±0,2	15,7±2,0#
РСТ, %	0,22±0,05	0,21±0,02*#	0,24±0,08*#	0,21±0,02*
MPV, фл	8,4±1,2	8,6±0,8#	8,4±1,3#	8,8±1,7*
PDW, %	15,8±0,6	15,9±0,1	15,7±0,2	16,0±0,6
СА, отн. ед.	5,3±0,7	6,3±0,4*	5,0±2,6	5,9±0,6*#
tMPA, с	25,6±7,8	32,3±10,0*#	33,9±15,8*#	30,3±9,3*#
MPA, отн. ед./мин	13,0±2,9	14,2±3,2*	11,6±1,8	10,0±2,5*#
tMCPA, с	10,1±0,3	12,1±2,8*#	10,3±0,5	11,0±1,7#
СА, %	29,1±7,2	25,7±14,4	24,0±16,7#	16,9±9,7*#
tMA, с	263,4±24,4	241,0±94,6#	275,3±13,3*#	279,5±17,7*#
MCA, %/мин	28,1±16,3	22,7±6,9#	19,1±9,2*#	25,2±9,4#
tMCA, с	13,9±3,2	19,2±4,4*#	21,7±15,6*#	15,5±61,5*
P <sub>3</sub> , с	65,6±4,5	64,1±19,6	59,4±17,7#	60,1±15,1

P <sub>4</sub> , нг/мл	84,9±33,4	67,2±40,6*#	75,1±37,3*#	69,7±17,6*#
* - изменения достоверны относительно состояния до прерывания беременности (контрольная группа), p<0,05; # - изменения достоверны относительно соответствующих циклов КОК без использования комплекса витаминов-антиоксидантов, p<0,05				

**Выводы:** использование эстроген-гестагенного орального контрацептива в постабортном периоде способствует активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что проявляется усилением агрегационной активности тромбоцитов и продукции тромбоцитарных факторов P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub>. Включение в комплекс мер реабилитации после медикаментозного прерывания маточной беременности малых сроков витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами значительно ограничивает выявленные гемостатические сдвиги, что способствует повышению профиля безопасности комбинированного орального контрацептива за счет снижения риска тромботических осложнений.

### Список литературы

1. Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide. Alan Guttmacher Institute. New York (NY), 1999. P.57. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.guttmacher.org/pubs/sharing.pdf> (дата обращения: 10.10.2018).
2. Tran N.T. Feasibility, efficacy, safety and acceptability of mifepristone-misoprostol for medical abortion in the Democratic People's Republic of Korea. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2010. vol.109. no.3. P.209-212.
3. Russo J.A., Achilles S., DePineres T., Gil L. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. Contraception. 2012. vol.87. no.4. P.497-503.
4. Fjerstad M., Trussell J., Sivin I. Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. N. Engl. J. Med. 2009. vol.361. P.145-151
5. Савельева И.С. Комбинированная оральная контрацепция как профилактика аборта и лечение его осложнений // Гинекология. 2002. Т.4. №3. С.107-112
6. Дикке Г.Б. Контрацепция после медикаментозного аборта в I триместре // Проблемы репродукции. 2010. №2. С.107-110.
7. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики / Всемирная организация здравоохранения. 2-е издание. Женева, 2013. 132 с.
8. Gemzell-Danielsson K. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. Int. J. Gynecol. Obstet., 2007. vol.99. sup.12. P.182-185.
9. Dietrich J.V., Yee D.L. Thrombophilic conditions in the adolescent: the gynecologic impact.

Obstet. Gynecol. Clin. North Am., 2009. vol.36. no.1. P.163-175.

10. Oedingen C., Scholz S., Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* 2018 V. 165. P. 68-78. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.005.

11. Самойлов М.А., Ткаленко И. А., Карпова И. А. Влияние эстрогенов и гестагенов на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину, их коррекция антиоксидантами // Омский научный вестник. 2011. № 1. С.105-109.

12. Карпова И.А., Сигильетова Т.С., Чернова А.М., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Янин Е.Л., Журавлев М.Н., Чижов Р.В., Аксентьева А.В. Тромботические осложнения на фоне гормональной контрацепции у женщин // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т.13. №3-2 (71). С.12-15

13. Неманова С.Б., Шлаганова И.А., Ильина Г.Е., Фомина И.А., Воробьева Н.А., Баранов А.Н. Состояние гемостаза при медикаментозном аборте // Акушерство и гинекология. 2011. №8. С.66-71

14. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Томский ордена трудового красного знамени медицинский институт, 1980. 120 с.