

УДК 617 — 022 :579.861.2 (091)  
Воронов С.Н., Миллер Д.А., Голубев А.А.,  
Еремеев А.Г., Кононова А.Г.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

## ИЗУЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Лапароскопические вмешательства нередко сопровождаются гиперкоагуляционным синдромом, развитием венозного тромбоза, что существенно повышает сроки госпитализации и может привести к инвалидности больных и фатальным исходам. Этому способствуют активация свертывающей системы крови, связанная с возрастом пациентов и сопутствующей патологией, а также специфические факторы, характерные для лапароскопических операций. Повышение внутрибрюшного давления в результате наложения карбоксиперитонеума, придание пациенту положения Фовлера, сдавление нижней полой вены при ретракции печени приводят при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) к резкому снижению скорости кровотока и являются дополнительными специфическими факторами риска тромбоза.

В то же время, существующие в настоящее время регламентирующие документы и стандарты профилактики тромбоза в хирургии, не учитывают лапароскопические технологии с использованием пневмоперитонеума в качестве дополнительного фактора риска, а также не решают проблемы индивидуального подбора дозы антикоагулянтов на основании объективных показателей системы гемостаза.

Поэтому целью проведенного исследования было определение степени риска развития тромбоза у больных хроническим калькулезным холециститом, которым планировалась ЛХЭ с использованием пневмоперитонеума, с помощью изучения состояния гемостаза.

**Группы наблюдения и методы обследования.** Обследовано 23 пациента (20 женщин и 3 мужчин, средний возраст  $56 \pm 2$  лет) с хроническим калькулезным холециститом до проведения ЛХЭ с применением напряженного карбоксиперитонеума (8-10 мм рт.ст.), поступивших на плановое лечение в хирургический стационар. При этом ЛХЭ, как наиболее часто выполняемая лапароскопическая операция, рассматривалась нами как вид эндовидеохирургического вмешательства с применением пневмоперитонеума.

Диагноз хронического калькулезного холецистита подтверждался на основании анамнеза, клинических данных, результатов сонографического

исследования органов брюшной полости. Группу сравнения составили 30 здоровых добровольцев (средний возраст  $25 \pm 5$  лет).

Степень риска возможного послеоперационного тромбоэмболизма определяли изучением агрегационной функции тромбоцитов с применением двойного нагрузочного теста, моделирующего состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во время лапароскопической холецистэктомии с использованием пневмоперитонеума.

Для выявления скрытых нарушений агрегации тромбоцитов, их функциональной недостаточности и активности тромбообразования проводились окклюзионный («манжеточный») и фармакологический нагрузочные тесты. Изучалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов повышающими дозами ( $0,5$  мкМ и  $5$  мкМ/мл) аденозиндифосфата (АДФ), как одного из основных активаторов кровяных пластинок.

Исследования агрегационной функции тромбоцитов осуществляли на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов\счетчике (модель 230LA) производства НПФ «БИОЛА» ВНИКЦ г. Москва. Параметры агрегации определяли и анализировали по кривой среднего размера агрегатов и по кривой светопропускания в течение 10 минут.

Оценку параметров агрегации проводили по кривой среднего размера агрегатов с определением: максимальной степени агрегации  $L$  (level) max (от.ед) [Lm] – максимальное значение среднего размера агрегатов; максимальной скорости агрегации  $V$  (velocity) max (от.ед./мин) [Vm] – максимальный наклон кривой среднего размера агрегатов; а также по кривой светопропускания с определением: максимальной степени агрегации  $L$  (level) max (%) [Lm] – максимальное приращение светопропускания; максимальной скорости агрегации  $V$  (velocity) max (%/мин) [Vm] – максимальный наклон кривой светопропускания. Уровень фибриногена плазмы крови изучали методом Клаусса на коагулометре фирмы Sysmex Ca-50, а наличие патологического внутрисосудистого свертывания крови - ортофенотралиновым тестом.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы SPSS 13.0 с использованием дисперсионного анализа (F) и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса (q) при уровне статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Установлено, что у пациентов основной группы в предоперационном периоде имелись существенные сдвиги в тромбоцитарном гемостазе, которые характеризовались как гипер- так и гипоагрегацией тромбоцитов. При изучении спонтанной агрегации кровяных пластинок было установлено (табл. 1), что фаза гипофункции тромбоцитов в этой группе встречалась существенно чаще, чем фаза гиперфункции, как по отклонениям кривой среднего размера агрегатов, так и кривой светопропускания. Отмечалось существенное увеличение показателей Lm и Vm у пациентов после окклюзионного нагрузочного теста, особенно выраженное по кривой светопропускания.

Таблица 1

Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с хроническим калькулезным холециститом и группы здоровых лиц до и после проведения окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q) <0.05)

Показатель	Здоровые	Больные ЖКБ				P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
		Гипоагрегация		Гиперагрегация							
		до	после	до	после						
По кривой среднего размера агрегатов											
<b>Lm</b> от.ед	1,3± 0,1	1,2±0 ,1	1,5±0 ,1	3,2±0 ,8	5,4±1 ,3	>0, 05	<0, 05	>0, 05	<0, 05	<0, 05	>0, 05
<b>Vm</b> от.ед/мин	0,2± 0,1	0,2±0 ,03	0,4±0 ,1	2,0±1 ,0	4,1±1 ,5	>0, 05	>0, 05	<0, 05	<0, 05	<0, 05	>0, 05
<b>n</b>	30	16 69,5 (%)	18 (78,3 (%))	7 (31,5 (%))	5 (21,7 (%))						
По кривой светопропускания											
<b>Lm %</b>	1,5± 0,4	0,6±0 ,2	4,1±0 ,9	14,9 ±9,4	19,2 ±2,1	>0, 05	<0, 05	<0, 05	<0, 05	<0, 05	>0, 05
<b>Vm%/мин</b>	2,1± 0,5	1,1±0 ,1	2,8±0 ,5	13,3± 4,1	8,7±1 ,4	>0, 05	>0, 05	<0, 05	<0, 05	<0, 05	>0, 05
<b>n</b>	30	19 (82,6)	15 (65,2 (%))	4 (17,4 (%))	8 (34,8 (%))						

Примечание. P – статистическая значимость различий между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>1</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>2</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; P<sub>3</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>4</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>5</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; n – число обследованных.

Исследование функции тромбоцитов, стимулированных АДФ в концентрации 0,5 мкМ/мл установило (табл. 2) увеличение доли больных с гиперактивностью кровяных пластинок. При этом также наблюдалось повышение показателей Lm и Vm после «манжеточной» пробы, что более четко проявлялось по кривой светопропускания.

Таблица 2

Показатели индуцированной (0,5 мкМ/мл АДФ) агрегации тромбоцитов у пациентов с хроническим калькулезным холециститом и группы здоровых лиц до и после проведения окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q)  $< 0,05$ )

Показатели	Здоровые	Больные ЖКБ				P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
		Гипоагрегация		Гиперагрегация							
		до	после	до	после						
По кривой среднего размера агрегатов											
<b>Lm</b> от.ед	3,8±0,4	2,7±0,3	2,7±0,3	6,9±0,6	7,2±0,8	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
<b>Vm</b> от.ед/ мин	7,3±1,2	5,4±0,8	4,9±0,8	15,9±1,9	19,2±2,7	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
<b>n</b>	30	13 (56,5%)	15 (65,2%)	10 (43,5%)	8 (34,8%)						
По кривой светопропускания											
<b>Lm %</b>	5,6±2,5	1,2±0,6	18,7±1,8	64,8±12	73,9±9,4	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
<b>Vm %/ мин</b>	16,2±2,4	11,92±1,63	25,6±3,6	46,5±3,8	55,3±10,1	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
<b>n</b>	30	15 (65,2%)	16 (69,5%)	8 (34,8%)	7 (31,5%)						

Примечание. P – статистическая значимость различий между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>1</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>2</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; P<sub>3</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>4</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>5</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; n – число обследованных

В таблице 3 представлены результаты агрегационной функции кровяных пластинок активированных АДФ в концентрации 5 мкМ/мл. Было отмечено существенное увеличение количества пациентов с гиперактивностью тромбоцитов. Отмечалось нарастание величин

показателей Lm и Vm после окклюзионного теста, что более отразилось по кривой светопропускания.

Как до, так и после проведения окклюзионного нагрузочного теста у пациентов с хроническим калькулезным холециститом отмечались более значительные нарушения агрегационной функции тромбоцитов, которые характеризовались более высокими показателями Lm и Vm, чем у здоровых добровольцев по кривым среднего размера агрегатов и светопропускания.

Таблица 3

Показатели индуцированной (5 мкМ/мл АДФ) агрегации тромбоцитов у пациентов с хроническим калькулезным холециститом и группы здоровых лиц до и после проведения окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ; p (F,q) <0.05)

Показатели	Здоровые	Больные ЖКБ				P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		Гипоагрегация		Гиперагрегация				
		до	после	до	после			
По кривой среднего размера агрегатов								
Lm от.ед	8,1±0,4	3,7±0,6	2,8±1,1	7,8±0,5	8,2±0,3	<0,05	0,05	>0,05
Vm от.ед/мин	25,1±1,5	9,9±1,9	6,8±3,5	24,5±1,6	25,6±1,3	<0,05	0,05	>0,05
n	30	9 (39,1%)	6 (26,1%)	14 (61,9%)	17 (83,1%)			
По кривой светопропускания								
Lm %	51,1±3,7	36,8±5,1	44,1±6,3	75,8 ±3,9	86,9 ±6,0	<0,05	>0,05	>0,05
Vm%/мин	65,3±3,6	55,21±7,2	62,3±8,2	90,6±5,1	101,4±6,5	>0,05	>0,05	>0,05
n	30	12 (52,2%)	10 (43,5%)	11 (47,8%)	13 (56,5%)			

Примечание. P – статистическая значимость различий между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>1</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>2</sub> – между показателями гипоагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; P<sub>3</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных до «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>4</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных после «манжеточной» пробы и группой здоровых; P<sub>5</sub> – между показателями гиперагрегации тромбоцитов у больных в до и после пробы; n – число обследованных.

Соответственно изменениям агрегационной функции тромбоцитов у пациентов основной группы до и после проведения нагрузочных тестов выявлялись изменения уровня фибриногена плазмы крови и маркера

патологического внутрисосудистого свертывания крови – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

В предоперационном периоде до нагрузочного теста у больных с хроническим калькулезным холециститом в сравнении со здоровыми добровольцами имелось достоверное увеличение уровня фибриногена плазмы крови, особенно в гиперагрегационной фазе агрегации тромбоцитов (табл. 4).

Таблица 4

Уровень фибриногена плазмы крови у больных хроническим калькулезным холециститом до окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q) <0,05)

Показатель	Здоровые	Больные ЖКБ		P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		Фаза агрегации				
		гипоагрегация	гиперагрегация			
<b>Фибриноген, г/л</b>	2,6±0,15	3,8±0,4	5,8±0,2	<0,05	<0,05	<0,05
<b>n</b>	30	11	12			

Примечание.  $p$  – статистическая значимость различий показателей фибриногена плазмы крови между пациентами контрольной группы и основной группы с гипоагрегацией,  $P_1$  – между пациентами контрольной группы и основной группы с гиперагрегацией,  $P_2$  – между пациентами основной группы с гипо- и гиперагрегацией;  $n$  - число обследованных пациентов.

После проведения механического нагрузочного теста более высокие уровни фибриногена в фазу гипо- и гиперфункции тромбоцитов сохранялись, однако статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было.

Таблица 5

Показатели фибриногена плазмы крови у больных ЖКБ после окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q) <0,05)

Показатель	Здоровые	Фаза агрегации		P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		гипоагрегация	гиперагрегация			
<b>Фибриноген, г/л</b>	2,7±0,28	4,0±0,3	5,5±0,2	<0,05	<0,05	<0,05
<b>n</b>	30	12	11			

Примечание.  $p$  – статистическая значимость различий показателей фибриногена плазмы крови между пациентами контрольной группы и основной группы с гипоагрегацией,  $P_1$  – между пациентами контрольной

группы и основной группы с гиперагрегацией,  $P_2$  – между пациентами основной группы с гипо- и гиперагрегацией;  $n$  - число обследованных пациентов.

Дальнейшие исследования показали, что до нагрузочного окклюзионного теста выявлялось недостоверное уменьшение уровня РФМК при определении гипоагрегации тромбоцитов и достоверное их увеличение при гиперфункции (табл. 6).

Таблица 6

Показатели РФМК плазмы крови  
у больных до окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q) <0.05)

Показатель	Здоровые	Фаза агрегации		P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		гипоагрегация	гиперагрегация			
<b>РФМК, мг/100 мл</b>	4,6±0,7	2,3±0,3	7,5±0,4	>0,05	<0,05	<0,05
<b>n</b>	30	12	11			

Примечание. P – статистическая значимость различий показателей РФМК плазмы крови между группой здоровых и больных с гипоагрегацией, P<sub>1</sub> – между группой здоровых и больных с гиперагрегацией, P<sub>2</sub> – между группой с гипоагрегацией и гиперагрегацией;  $n$  - число обследованных.

Исследование РФМК после проведения «манжеточной» пробы показало (табл. 7), что уровень РФМК у пациентов с ЖКБ был повышен как в фазу гипо-, так фазу гиперфункции тромбоцитов. В группе здоровых лиц уровень РФМК после окклюзионной нагрузки практически не повышался.

Таблица 7

Показатели РФМК плазмы крови у больных ЖКБ  
после окклюзионного нагрузочного теста ( $M \pm SE$ ;  $p$  (F,q) <0.05)

Показатель	Здоровые	Фаза агрегации		P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		гипоагрегация	гиперагрегация			
<b>РФМК, мг/100 мл</b>	4,7±0,7	2,8±0,3	8,4±0,4	<0,05	<0,05	<0,05
<b>n</b>	30	12	11			

Примечание. P – достоверность различий показателей РФМК плазмы крови между группой здоровых и больных с гипоагрегацией, P<sub>1</sub> – между группой здоровых и больных с гиперагрегацией, P<sub>2</sub> – между группой с гипоагрегацией и гиперагрегацией;  $n$  - число обследованных.

Количество тромбоцитов у пациентов основной и контрольной групп до и после проведения нагрузочного теста изменялось не достоверно, хотя и наблюдалась отчетливая тенденция к его снижению после сосудистой окклюзии (табл. 8)

Таблица 8

Количество тромбоцитов до и после проведения нагрузочного теста у больных с хроническим холециститом ( $M \pm SE$ ;  $p(F, q) < 0.05$ )

Показатель	Здоровые		Больные		P	P <sub>1</sub>
	Исходно	После теста	Исходно	После теста		
Количество $\times 10^3/\text{мм}^3$	201,4 $\pm$ 11,3	219,2 $\pm$ 5,2	191,3 $\pm$ 8,2	182,7 $\pm$ 2,4	>0,05	>0,05
n	30		23			

Примечание. P – статистическая значимость различий показателей в группе здоровых лиц до и после проведения нагрузочного окклюзионного теста, P<sub>1</sub> – до и после проведения нагрузочного окклюзионного теста в группе больных, n – число обследованных.

### Обсуждение.

Различные стрессовые ситуации, в том числе и оперативное лечение, сопровождаются дисфункцией эндотелия сосудов, усилением активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, конечным итогом которого является образование тромбоцитарных агрегатов, спазм, дилатация микрососудов и увеличение порозности сосудистой стенки. В этом процессе активное участие принимает фибриноген плазмы крови, повышенный уровень которого является достоверным фактором риска развития тромбоэмболизма. Это явление получило название ДВС-синдрома, выраженность которого зависит от активности стрессора, объема оперативного вмешательства, сопутствующей патологии.

При изучении состояния свертывающей системы крови в предоперационном периоде у больных хроническим калькулезным холециститом были получены неоднозначные результаты. До и после проведения окклюзионного нагрузочного теста были выявлены отклонения агрегации тромбоцитов как в сторону гипер-, так и в сторону их гипоагрегации. При исследовании спонтанной функции кровяных пластинок отмечено увеличение доли больных с гипокоагуляцией, что может указывать на снижение числа «активных» тромбоцитов и/или существенное подавление их функций в процессе хронического течения основного заболевания в сочетании с сопутствующей патологией. Это негативно влияет на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и повышает опасность развития ДВС-синдрома. Применение в качестве индуктора агрегации высоких доз АДФ (5 мкМ/мл) преодолевает функциональную неполноценность или заблокированность тромбоцитов и переводит их в состояние гиперфункции,

что существенно повышает риск развития тромбов и блокады микроциркуляции. Сочетание фармакологического нагрузочного теста с окклюзионным тестом может моделировать состояние и поведение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных во время и после операции.

Такие отклонения агрегации тромбоцитов сочетаются с уменьшением уровня фибриногена (коагулопатия потребления) и нарастанием количества РФМК, что создает благоприятные условия для микротромбообразования и развития тромбогеморрагического синдрома, выраженность которого может быть различной, но всегда угрожающей развитием тромбоэмболизма. При этом, чем больше объем и длительность оперативного вмешательства с применением напряженного карбоксиперитонеума, тем большая вероятность развития тромбоэмболических осложнений.

### **Выводы.**

1. При изучении агрегации тромбоцитов с применением двойного нагрузочного теста были выявлены нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза по типу гипер-гипоагрегационного синдрома, которые характеризовались более частым выявлением гиподисфункции тромбоцитов при спонтанной агрегации, что может указывать на развитие коагулопатии потребления, как следствие изменения кровяных пластинок в процессе длительного хронического воспаления. С нарастанием концентрации индуктора агрегации увеличивается доля гиперфункционалирующих тромбоцитов, что чревато развитием ДВС-синдрома с блокадой микроциркуляторного русла
2. Определение уровня фибриногена, как достоверного фактора развития тромбоэмболизма у пациентов с хроническим калькулезным холециститом до и после проведения нагрузочных тестов не выявило статистически значимых различий, что требует проведения дополнительных исследований.
3. После проведения окклюзионного нагрузочного теста («манжеточная проба») у пациентов с хроническим калькулезным холециститом отмечено статистически достоверное увеличение уровня маркера патологического внутрисосудистого свертывания крови – растворимых фибрин-мономерных комплексов, что может указывать на развитие блокады микроциркуляции любой сосудистой области.
4. Для оценки степени риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов перед плановыми лапароскопическими оперативными вмешательствами с применением напряженного карбоксиперитонеума, представляется целесообразным проводить исследование агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена плазмы крови и РФМК с использованием нагрузочных тестов.
5. Выявление маркеров тромбоэмболизма требует назначения в предоперационном периоде антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов) и антиагрегантов в индивидуально подобранных профилактических дозах.

## **Список литературы**

1. Баешко, А. А. Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии [Текст] / А. А. Баешко // Хирургия. – 2001. - № 4. - С. 61-67.
2. Бокарев, И. Н. Венозный тромбоэмболизм: лечение и профилактика [Текст] / И.Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. Б. Кондратьева // Consilium-Medicum, Хирургия. – 2005. – Т. 07. - № 1.
3. Tincani, E. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? [Text] / E. Tincani, M. Piccoli, F. Turrini // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2005. – № 3. – P. 216-220.
4. Малиновский, Н. Н. Возможна ли надежная профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений? [Текст] / Н. Н. Малиновский // Хирургия. – 2001. - № 1. – С. 6-11.
5. Lindberg, F. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature [Text] / F. Lindberg, D. Bergqvist, I. Rasmussen // Surg Laparosc Endosc. – 1997. – Vol. 7. – P. 324-331.
6. Баешко, А. А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии: предрасполагающие факторы и уровни риска развития [Текст] / А. А. Баешко, Г. П. Шорох, М. Я. Молочко // Хирургия. – 1999. - № 3. - С. 52-58.
7. Федоров, И. В. Эндоскопическая хирургия: профилактика осложнений [Текст] / И. В. Федоров // Новый хирургический архив. - 2001. - Том 1. - № 2. - С. 10-12.
8. Стрекаловский, В. П. Влияние пневмоперитонеума на венозную гемодинамику нижних конечностей при лапароскопической холецистэктомии [Текст] / В. П. Стрекаловский, Ю. Г. Старков, Н. А. Гришин // Эндоскопическая хирургия. – 1998. - № 4. – С. 26-29.
9. Beebe, D. S. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy [Text] / D. S. Beebe, M. P. McNevin, J. M. Grain // Surg Gynecol Obstet. – 1993. – Vol. 176. – С. 443-447.
10. Catheline, J. M. Risk factors and prevention of thromboembolic risk in laparoscopy [Text] / J. M. Catheline, J. L. Gaillard, N. Rizk // Ann Chir. – 1998. - № 52. – P. 890-895.
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 223 от 9 июня 2003 г. Об утверждении отраслевого стандарта "Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах" (ОСТ 91500.11.0007-2003).
12. Российский консенсус. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. [Текст] / В. С. Савельев [и др.] / Consilium-Medicum, Флебология. – 2000. – Т. 02. – № 4.
13. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии [Текст] / Д. М. Аронов. – Медпресс-информ, 2007.
14. Балуда, В. П. «Манжеточная» проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза [Текст] /

В. П. Балуда, Е. И. Соколов, М. В. Балуда, В. А. Макаров // Гематология и трансфузиология. 1987. - № 9. – С. 51-53.

15. Балуда, В. П. Профилактика тромбозов [Текст] / В. П. Балуда, И. И. Деянов, М. В. Балуда. – Саратов. : Издательство Саратовского университета, 1992. – 175с.

16. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. – Тверь. : Триада, 2005. – 227 с. - Библиограф. : с. 35-36.

17. Габбасов, З. А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов [Текст] / З. А. Габбасов, Е. Г. Попов, И. Ю. Гаврилов // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 15-18.

18. Попонина, Т. М. Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [Текст] / Т. М. Попонина, Н. А. Капилевич, И. В. Кистенева // Сибирский медицинский журнал. - 2004. - Том 19. - № 4. - С. 52-56.

19. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот - М. : Ньюмед, издание 2-е дополненное. –2001. – 256 с.

20. Момот, А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики нарушений гемостаза [Текст] / А. П. Момот. – Барнаул. : АГМУ, 2004. – 104с.

21. Чернин В.В., Гладкий А.П., Ткачев В.А., Матяш Б.Л., Миллер Д.А. Состояние микроциркуляции у больных хроническим гастритом и ее связь с морфофункциональными изменениями желудка // Терапевтический архив. -1987. - №2. – С.31-34.

22. Чернин В.В., Соловьев В.А., Миллер Д.А., Ткачев В.А., Матяш Б.Л. Хронический гастрит в аспекте тромбогеморрагического синдрома // Терапевтический архив. -1992. -№2. – С.60-63.

23. Чернин В.В., Соловьев В.А., Миллер Д.А., Ткачев В.А., Матяш Б.Л. Нарушение микроциркуляции при обострении хронического гастрита // Врач. -1993. -№10. –С.20-21.

24. Чернин В.В., Миллер Д.А., Ткачев В.А. Патогенетические основы применения продектин и теоникола, редергина и эскузана при комплексном лечении хронического гастрита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2002. -№3. –С.22-26.

25. В.В.Чернин, Миллер Д.А., В.А.Ткачев, Б.Л. Матяш. Состояние микроциркуляции у больных хроническим гастритом в зависимости от выраженности обострения и морфологической его формы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - №4. – 2002. – С.25-29.

26. Миллер Д.А., Некрасова И.Л. Состояние гемостаза у больных хроническим гастритом в зависимости от выраженности обострения и его морфологической формы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология // 2003. - №6. – С.76-79.

27. Миллер Д.А., Некрасова И.Л. Тромбогеморрагический синдром и нейроэндокринная регуляция у больных хроническим гастритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. -№1. – С.23-24.

28. Миллер Д.А., Петрова М.Б., Миллер Т.М. Динамика спектра и уровня фосфолипидов плазмы крови у больных при обострении хронического гастрита // Биомедицинская химия. – 2008. –Т.54. №2. – С. 218-223.

29. Миллер Д.А., Горшкова М.А., Петрова М.Б. Модификация метода определения осмотической резистентности эритроцитов // Вестник Тверского государственного университета \ Серия: Биология и экология. – 2008. - №31 (91). – С.72-76.

30. Воронов С.Н., Миллер Д.А., Голубев А.А., Еремеев А.Г., Кононова А.Г. Изучение тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим калькулезным холециститом для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений после лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. – 2009. - №4. – С. 22-27.

31. Миллер Д.А., Петрова М.Б., Миллер Т.М., Некрасова И.Л. Динамика уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови при хроническом воспалительном процессе в желудке // 4 всероссийская научно-практическая конференция с международным участием / В мире научных открытий. – 2011. - выпуск 2. – С. 271-272.

32. Миллер Д.А., Петрова М.Б., Миллер Т.М., Некрасова И.Л. Изменение биологических уровней щелочной фосфатазы сыворотки крови при хроническом воспалении слизистой оболочки желудка // Вестник Тверского государственного университета. Серия «Биология и экология»: Биохимия. – 2011. – Выпуск 23. № 20. – С. 69-74.

33. Некрасова Е.Г., Дубенский В.В., Миллер Д.А., Белякова Н.А., Муравьева Е.С. Особенности сосудистого гемостаза, ассоциированного с сахарным диабетом у больных микозами стоп, и их лечение с коррекцией микроциркуляторных нарушений // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2011. № 2. – С. 53-62.

34. Миллер Д.А., Колесная Т.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастрита у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - № 4. – С. 107.

35. Воронов С.Н., Миллер Д.А., Голубев А.А. Профилактика венозного тромбоэмболизма при хирургическом лечении пациентов с хроническим калькулезным холецистите // Новости хирургии. – 2012. – Т.20. - №4. – С. 42-47.

36. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., Колесная Т.М., Галочкина А.Б. Участие фосфолипидов плазмы крови в регенерации слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом

// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №10. – С.36.

37. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., Колесная Т.М., Галочкина А.Б. Сиаловые кислоты - показатель активности воспаления СОЖ у больных хроническим гастритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №10. – С.36-37.

38. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., Колесная Т.М., Галочкина А.Б. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом, ассоциированного с хроническим пародонтитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №10. - С.37.

39. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., Колесная Т.М., Галочкина А.Б. Клинико-морфологические различия повреждения верхних отделов ЖКТ и некоторые биохимические показатели крови у женщин и мужчин больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №10. – С.53.

40. Белякова Н.А., Миллер Д.А., Каукова Н.А. Особенности системы гемостаза и артериального кровотока у женщин больных сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал. – 2014. - №2. – С. 31-35.

41. Каукова Н.А., Белякова Н.А., Миллер Д.А. Состояние системы гемостаза и факторы, влияющие на него у больных гипертонической болезнью // Медицинские науки. – 2015. - №4(10). – С. 35-38.

42. Каукова А.Н., Белякова Н.А., Миллер Д.А., Васюткова О.А. Состояние микроциркуляции и факторы, влияющие на нее у больных гипертонической болезнью // Сибирский медицинский журнал. – 2015. - №5. – С. 50-53.

43. Некрасова И.Л., Миллер Д.А. Морфологические параллели ангиогенеза и эпителизации в зоне дефекта слизистой оболочки желудка // (ACTUAL ISSUES OF MORPHOLOGY) Materials of the International Scientific Conference dedicated to 70th year anniversary of Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, October, 15-16, 2015 (Актуальные вопросы морфологии / Материалы Международной научной конференции. – Кишинэу. – С. 294-297.

44. Миллер Д.А., Некрасова И.Л. Микроциркуляторные расстройства – основа ремоделирования слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - №2 выпуск 126. – С. 132.

45. Чернин В.В., Ткачев В.А., Миллер Д.А. Применение продектина и теоникола в комплексном лечении больных хроническим гастритом // Клиническая медицина. -1995.- депонир. в ЦНМБ 30.03.1995, №Д-24536.

46.