

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

“Затверджено”
на методичній нараді кафедри
внутрішньої медицини №3

Завідувач кафедри
професор _____
(Л.В. Журавльова)

“29” серпня 2012 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ

<i>Навчальна дисципліна</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Модуль №</i>	1
<i>Змістовний модуль № 4</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів
<i>Тема заняття</i>	Тромбоцитопенічна пурпура та гемофілія
<i>Курс</i>	4
<i>Факультет</i>	Медичний

Харків 2012

Змістовий модуль 4: «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів»

Практичне заняття № 28 «Тромбоцитопенічна пурпура та гемофілія»

Актуальність

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура є однією з найчастіших причин набутої тромбоцитопенії. Захворюваність ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою коливається від 1 до 13 на 100000 населення. Майже половина хворих – діти. Серед дорослого населення частіше хворіють жінки. Серед хлопчаків та дівчаток захворювання зустрічається з однаковою частотою. Серед вагітних жінок ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура виникає в 1-2 випадках на кожні 1000 вагітностей, вражаючи, як організм вагітної жінки, так і плід.

Гемофілія – найбільш частий спадковий геморагічний діатез. Гемофілією А та гемофілією В хворіють майже виключно чоловіки. Спадкування гемофілії С не зцілене зі статтю. Захворюваність гемофілією А складає 1 випадок на 10000 чоловіків, захворюваність гемофілією В – 1 на 50000 чоловіків, а захворюваність гемофілією С – 1 на 1000000 населення. Гемофілія розповсюджена рівномірно між різними расами та етнічними групами.

Враховуючи значну розповсюдженість ідіопатичної пурпури та гемофілії, а також небезпеку, яку становить для життя хворих характерний геморагічний синдром, пильне вивчення цих захворювань є актуальним медичним завданням.

Навчальні цілі:

- дати визначення ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії;
- ознайомитись з етіологією та патогенезом ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії;
- ознайомитись із сучасними класифікаціями ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії;
- навчитись розпізнавати основні симптоми та синдроми при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- ознайомитись з методами дослідження, які застосовуються для діагностики тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії; показаннями та протипоказаннями щодо їх проведення; методиками їх виконання; діагностичною цінністю кожного з них;
- навчитись самостійно трактувати результати проведених досліджень;
- навчитись розпізнавати діагностичні ознаки тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії;
- навчитись призначати лікування при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії.

Що повинен знати студент?

- основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії;
- основні клінічні синдроми при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- скарги та дані фізикального обстеження при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- методи фізикального обстеження хворих на тромбоцитопенічну пурпуру та гемофілію;
- діагностичну цінність клінічного аналізу крові та дослідження системи гемостазу при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- перелік додаткових інструментальних досліджень, які застосовуються для виявлення ураження суглобів при гемофілії та виявлення внутрішніх гематом;
- ускладнення при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- особливості ведення хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемофілію;
- особливості лікування тромбоцитопенічної пурпури та гемофілії (лікування глюкокортикоїдами, спленектомія, лікування цитостатиками, лікування інтерфероном, трансфузії тромбоцитів, неспецифічна гемостатична терапія, замісна гемостатична терапія)
- профілактичні заходи для запобігання виникнення лейкозів
- реабілітаційні заходи у пацієнтів із гемофілією.

Що студент повинен вміти?

- виділяти основні клінічні синдроми при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- визначати програму обстеження хворих на тромбоцитопенічну пурпуру та гемофілію;
- інтерпретувати результати лабораторних досліджень при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- проводити диференціальну діагностику при тромбоцитопенічній пурпурі та гемофілії;
- призначати лікування хворим на тромбоцитопенічну пурпуру та гемофілію;
- оцінювати прогноз у хворих на тромбоцитопенічну пурпуру та гемофілію.

Перелік практичних навичок, які студент повинен засвоїти

- огляд шкіри, дериватів шкіри, видимих слизових оболонок;
- визначення симптому флюктуації при пальпації гематоми;
- огляд і пальпація суглобів;
- визначення об'єму активних і пасивних рухів у суглобах;
- перевірка симптомів щипка та джгута.

Зміст теми.

Геморагічні діатези – це група захворювань і синдромів, що об'єднані головною клінічною ознакою – підвищеною кровоточивістю, що зумовлена дефектом одного або декількох компонентів системи гемостазу. У відповідності з основними патогенетичними механізмами можливо виділити наступні групи геморагічних діатезів:

- Внаслідок кількісного дефіциту тромбоцитів або в зв'язку з порушенням їх адгезивно-агрегаційної функції (тромбоцитопенії та тромбоцитопатії – патологія тромбоцитарної ланки гемостазу).
- Внаслідок спадкового або набутого дефіциту плазмових факторів згортання (коагулопатії).
- Внаслідок надмірного фібрінолізу (гіперфібрінолітичні геморагії).
- Внаслідок патології судинної стінки.

Загальні відомості про гемостаз.

- Система гемостазу – це біологічна система, яка забезпечує з одного боку збереження рідкого стану циркулюючої крові, з іншої – попереджає й ліквідує кровотечі.
- Судинна стінка (ендотелій і субендотеліальний шар) разом із тромбоцитами здійснюють первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз.
- Вторинний гемостаз включає активацію плазмових факторів згортання.

ІДІОПАТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа, первинна імунна тромбоцитопенічна пурпура) – це форма геморагічного діатезу, яка зумовлена прискореним руйнуванням тромбоцитів під впливом антитромбоцитарних антитіл.

Роль тромбоцитів у забезпеченні гемостазу.

- Схема тромбоцитопоезу: поліпотентна стовбурова клітина → КУО-МГЦЕ (колонієутворююча одиниця мегакаріоцитопоезу та еритроцитопоезу) → КУО-МГЦ (колонієутворююча одиниця мегакаріоцитопоезу) → мегакаріобласт → промегакаріоцит → мегакаріоцит → тромбоцит.
- Тривалість життя тромбоцитів 7-10 діб.
- Нормальна кількість тромбоцитів у крові складає $150-400 \times 10^9/\text{л}$.
- Продукція тромбоцитів регулюється тромбopoетином (синтезується в печінці) та деякими гемопоетичними цитокінами (інтерлейкіни-3, -6, -11).
- Тромбоцити забезпечують наступні функції:
 - Ангіотрофічну – підтримують спазм судин, що уражені, завдяки секреції вазоспастичних речовин (серотонін, катехоламіни, β -тромбомодуліни).

- Адгезивно-агрегаційну – мають здібність адгезії до субендотелію та до агрегації з утворенням тромбоцитарних пробок.
- Коагуляційну – тромбоцитарні фактори приймають участь у процесі згортання крові й у регуляції фібрinolізу.
- Репаративну – тромбоцити в процесі адгезії виділяють ростові фактори, які стимулюють проліферацію й міграцію гладеньком'язових клітин і ендотеліоцитів.
- При ушкодженні судинної стінки, коли має місце десквамація епітелію з оголенням базальної мембрани, тромбоцити прилипають до базальної мембрани, утворюючи монослой тромбоцитів, які починають виділяти фактори агрегації тромбоцитів і активації плазмових факторів гемостаз.
- Активація системи гемостазу призводить до утворення тромбу, який складається з формених елементів крові (тромбоцити, еритроцити, лейкоцити) та фібрину у вигляді пухких або компактних ниток.

Етіологія ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Етіологія невідома, втім виникнення захворювання звичайно спостерігається після інфекційних захворювань або вакцинації.

Патогенез ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Основним патогенетичним фактором ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури є утворення антитромбоцитарних антитіл. Антитіла відносяться до класів IgG та IgA, рідко IgM. Основними антигенами, про яких направлені антитіла є мембранні тромбоцитарні глікопротеїни IIb/IIIa Ib/IX. У хворих кількість молекул IgG на поверхні тромбоцитів зростає у 200 і більше разів у порівнянні зі здоровими особами. Відбувається зрив імунологічної толерантності – тобто здатності відрізнити власні антигени від чужорідних. Цьому сприяє порушення функції Т-супресорів. Тромбоцити, які оточені антитілами, фагоцитуються макрофагами. Руйнування тромбоцитів відбувається переважно в селезінці, іноді в печінці та кістковому мозку.

Тривалість життя тромбоцитів при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі зменшена до 2-3 днів (в нормі тромбоцити живуть приблизно 10 днів). До того ж, окрім тромбоцитопенії для цього захворювання характерна тромбоцитопатія, яка полягає в зниженні агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Паралельно з розвитком тромбоцитопенії відбувається гіперплазія мегакаріоцитарного паростку, що призводить до підвищення кількості молодих генерацій мегакаріоцитів у кістковому мозку. Цьому сприяє підвищення концентрації в крові макрофагального колоніестимулюючого фактору.

Внаслідок того що тромбоцити та ендотеліальні клітини мають спільну антигенну структуру, при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі також виникає ушкодження ендотелію судин.

Клінічна картина ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

За характером перебігу виділяють гостру та хронічну форми захворювання.

Гостра форма спостерігається у дітей (звичайно у віці від 2 до 6 років) і продовжується не більше 6 місяців. Для цієї форми характерні швидкий початок, виразний геморагічний синдром і спонтанне одужання.

Хронічна форма захворювання спостерігається у дорослих і продовжується декілька років. Для цієї форми спонтанне одужання менш характерне.

Основним клінічним проявом ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури є геморагічний синдром.

Хворі скаржаться на загальну слабкість, носові кровотечі і кровотечі з ясен, появу на шкірі геморагічної висипки. Жінки звертають увагу на рясні та тривалі менструації. При тяжкому перебігу захворювання виникає гематурія, кровохаркання, кровава блювота, випорожнення чорного кольору, крововиливи у кон'юнктиву та сітчатку ока. Можливий розвиток крововиливу в головний мозок та субарахноїдального крововиливу. Будь-які травми й оперативні втручання несуть у собі небезпека тяжкої кровотечі.

При об'єктивному обстеженні визначається петехіальна висипка на шкірі різних ділянок тіла, яка має крапчастий характер. Колір геморагічної висипки залежить від давнини існування – спочатку він пурпурний, потім блакитнуватий, потім – зеленуватий і в решті решт – жовтий. Блідість шкіри пов'язана з розвитком постгеморагічної анемії. Збільшення селезінки, печінки та лімфатичних вузлів для ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури не характерне.

Лабораторні дані при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.

Загальний аналіз крові:

- Тромбоцитопенія (звичайно кількість тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$, зменшення тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ супроводжується появою кровотеч);
- Анізоцитоз, пойкилоцитоз та шизоцитоз тромбоцитів;
- Поява в периферичній крові мегакаріоцитів;
- Гіпохромна анемія (зниження гемоглобіну та еритроцитів відповідає виразності кровотеч);
- Іноді спостерігаються незначний лейкоцитоз та еозинофілія.

Коагулограма: збільшення часу кровотечі (за методом Дюка в нормі <4 хвилин), затримка ретракції згустку, зміни тромбоеластограми – затримка часу реакції, часу утворення згустку і зменшення максимальної амплітуди.

Біохімічний аналіз крові: без змін.

Імунологічний аналіз крові: зниження Т-лімфоцитів-супресорів, збільшення рівня імуноглобулінів.

Мієлограма: гіперплазія мегакаріоцитарного паростку (збільшення кількості і розмірів мегакаріоцитів), після кровотеч – гіперплазія еритроїдного паростку (збільшення нормоцитів).

Інструментальні дослідження – для діагностики ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури малоінформативні. Можуть бути корисними при проведенні диференційної діагностики.

Ускладнення.

Ускладненнями ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури є кровотечі з різних джерел і розвиток постгеморагічної анемії.

Диференційна діагностика при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.

Диференційна діагностика полягає у виключенні інших захворювань, які можуть супроводжуватися тромбоцитопенією. Серед цих захворювань слід виділити наступні:

1. Гіпопластична анемія.
2. Алкогольна інтоксикація.
3. Мегалобластна анемія.
4. Лейкози.
5. Злоякісні новоутворення з метастазами у кістковий мозок.
6. Мієломна хвороба.
7. Ідіопатичний мієлофіброз.
8. Вторинні аутоімунні тромбоцитопенії (при лімфогранулематозі, системних захворювання сполучної тканини, вірусних інфекціях, аутоімунній гемолітичній анемії).

Лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

1. Лікування глюкокортикоїдами (преднізолон 60-90 мг на добу усередину).
2. Спленектомія (показання – відсутність ефекту від лікування глюкокортикоїдами, тяжкий геморагічний синдром).
3. Лікування цитостатиками (азатіоприн «Імуран» 100-150 мг на добу всередину).
4. Лікування даназолом (синтетичний андроген - даназол «Данол» 600 мг на добу всередину).
5. Лікування імуноглобуліном (IgG «сандоглобулін» 500 мг/кг на добу в/в краплинно).
6. Лікування α^2 -інтерфероном (α^2 -інтерферон «Альфарона» по 3000000 МО/м² 3 рази на тиждень п/шк).
7. Плазмаферез.
8. Трансфузії концентрату тромбоцитів (по життєвим показанням при масивних кровотечах).
9. Симптоматичне лікування геморагічного синдрому (амінокапронова кислота 5% 100-200 мл в/в краплинно, діцинон 12,5% 2-4 мл в/м).

Лікування може тривати декілька місяців до досягнення стійкого ефекту.

Профілактика ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

У зв'язку з невизначеною етіологією захворювання проведення первинної профілактики неможливе. Актуальною є профілактика геморагічних ускладнень, яка полягає в адекватному лікуванні тромбоцитопенічної пурпури і запобіганні травм.

Прогноз при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.

Прогноз для життя у переважній кількості випадків сприятливий. При гострій формі захворювання у дітей спонтанне одужання настає у 90% випадків. При хронічній формі тромбоцитопенічної пурпури спостереження за хворими пожиттєве. Небезпеку для життя можуть представляти профузні кровотечі.

ГЕМОФІЛІЯ.

Виділяють декілька видів гемофілій, серед яких найбільш розповсюдженою є гемофілія А (класична). Суттєвих клінічних відмінностей між різними формами гемофілій не існує. Відрізнити їх між собою можливо за допомогою замісно-перехресних проб.

Гемофілія А – це спадковий геморагічний діатез, в основі якого лежить дефіцит плазмового фактору згортання VIII:C (антигемофільного глобуліну А) або його молекулярні аномалії.

Гемофілія В (хвороба Кристмаса) – це спадковий геморагічний діатез, в основі якого лежить дефіцит активності фактору згортання IX (плазмового компоненту тромбопластину).

Гемофілія С (хвороба Розенталя) – це спадковий геморагічний діатез, в основі якого лежить дефіцит фактору згортання XI.

Загальні відомості про фактори згортання та шляхи їх активації.

- Активація факторів згортання забезпечує вторинний (плазмовий) гемостаз, в ході якого утворюються нитки фібрину, які скріплюють агрегати тромбоцитів, що утворилися під час первинного гемостазу.
- Номенклатура факторів згортання крові:

I Фібриноген

II Протромбін

III Тканинний фактор

IV Кальцій

V Проакцелерин

VII Проконвертин

VIII:C Антигемофільний фактор А

IX Плазмовий тромбопластиновий компонент

X Фактор Стюарта-Прауєра

XI Попередник плазмового тромбопластину

XII Фактор Хагемана

XIII Фібриностабілізуєчий фактор

- Прекалікреїн (фактор Флетчера)
 - Високомолекулярний кініноген (фактор Фіцджеральда-Фложе)
- Фактор VI було виключено з номенклатури, бо є активною формою фактору V. Буква «а» біля римської цифри означає активну форму фактору згортання.
- Процес згортання складається з серії реакцій за участю коагуляційних факторів, до яких відносяться ензиматичні попередники (зимогени), неензиматичні фактори, іони кальцію, субстратний білок фібриноген і фосфоліпід.
 - Синтез частини плазмових факторів згортання (II, VII, IX та X) відбувається в печінці під впливом вітаміну K.

Етіологія гемофілій.

Причиною гемофілії А є рецесивне спадкування ураженого гену X-хромосоми, який контролює синтез антигемофільного глобуліну А (фактору VIII:C). Кондукторами захворювання є жінки. Хворіють гемофілією чоловіки. Ймовірність захворювання жінки існує, коли від хворого на гемофілію батька та від гетерозиготної за патологічною X-хромосомою народжується дівчинка. Таке може трапитися вкрай рідко, переважно у випадках кровних шлюбів.

Причиною гемофілії В є рецесивне спадкування ураженого гену X-хромосоми, який контролює синтез фактору згортання IX. Характер спадкування не відрізняється від такого при гемофілії А.

Причиною гемофілії С є рецесивне спадкування ураженого гену, який контролює синтез фактору згортання XI. Ген гемофілії С зв'язаний не з X-хромосомою, а із соматичною 4-ю хромосомою. Тому захворювання може зустрічатися як у чоловіків, так і у жінок.

Патогенез гемофілій.

При гемофілії А антигемофільний глобулін А (фактор VIII:C) відсутній або активність його різко знижена (гемофілія А⁻), або він є функціонально неповноцінним і не може приймати участі у процесі згортання крові (гемофілія А⁺).

Порушення синтезу прокоагуляторної субодиниці фактору VIII:C у хворих на гемофілію А зумовлює порушення формування комплексу фактор IXa+фактор VIIIa + Ca⁺⁺ + тромбоцитарний фосфоліпід, в результаті чого порушується перетворення фактору X в активний фактор Xa, що призводить до порушення згортання крові і підвищення кровоточивості.

При гемофілії В знижується функціональна активність фактору IX, що призводить до порушення утворення комплексу з активним фактором VIIIa і фосфоліпідами, через що не відбувається перехід фактору X в активну форму і, як наслідок, підвищується кровоточивість.

При гемофілії С завдяки дефіциту фактору XI не відбувається активація фактору IX, що в підсумку призводить до порушення гемокоагуляції.

Клінічна картина гемофілії.

Перші клінічні прояви гемофілії спостерігаються в ранньому дитячому віці, інколи у немовлят.

Кровотечі виникають при підвищенні фізичної активності дітей, тобто коли вони починають вставати, ходити, падати, травмуватися.

Характерним клінічним проявом гемофілії є крововиливи у великі суглоби кінцівок. Частіше уражуються колінні і ліктьові, рідше – гомілковостопні, плечові, тазостегнові суглоби та дрібні суглоби кистей і стоп. Основні форми ураження суглобів включають гострі артрози (первинні або рецидивуючі), хронічні геморагічно-деструктивні остеоартрози, вторинний ревматоїдний синдром. В основі гемофільної артропатії лежить дегенерація хряща внаслідок повторних крововиливів.

Гострий гемартроз виникає після травм, навіть незначних. Хворі скаржаться на різку біль у ділянці суглоба, яка посилюється при рухах. Об'єктивно визначається швидке збільшення об'єму суглоба, гіперемія та підвищення температури шкіри над суглобом. При великих крововиливах може визначатися флюктуація.

Гострий гемартроз може супроводжуватися погіршенням загального стану, відсутністю апетиту, пітливістю, підвищенням загальної температури тіла, порушенням сну через болі у суглобі.

Для гострого гемартрозу характерним є швидке поліпшення самопочуття та зникнення болів після внутрішньовенного введення антигемофільної плазми або кріопреципінату. Відновлення функції суглобу відбувається протягом кількох днів.

Часті крововиливи в суглоби поступово призводять до розвитку стійких змін – хронічних геморагічно-деструктивних остеоартрозів.

Хронічні геморагічно-деструктивні остеоартрози клінічно проявляються стійкою деформацією та обмеженням функції суглобів, розвитком контрактур, анкілозів, підвивихів.

Виділяють 4 клініко-рентгенологічні стадії хронічного гемофільного остеоартрозу.

I стадія. Поза загостренням захворювання (коли нема крововиливу в суглоб) функція суглобу не порушена, деформації немає. Рентгенологічно – потовщення та ущільнення капсули суглобу, помірний остеопороз.

II стадія. Функція суглобу помірно знижена, амплітуда та обсяг рухів обмежені. Рентгенологічно – крайові узури суглобних поверхонь, остеопороз.

III стадія. Рухливість у суглобі обмежена, суглоб деформований, збільшений у об'ємі. Атрофія м'язів навколо суглобу. Рентгенологічно – потовщення та деформація суглобу, звуження суглобної щілини, остеопороз.

IV стадія. Функція суглобів практично повністю втрачена. Суглоб деформований. Рентгенологічно – різке звуження суглобної щілини, остеопороз, гіперостози епіфізів, внутрісуглобові переломи.

Вторинний ревматоїдний синдром виникає внаслідок аутоенсибілізації продуктами розпаду крові з суглобу і розвитку аутоімунного процесу. Для вторинного ревматоїдного синдрому характерні:

розвиток запального процесу у дрібних суглобах (симетричних);

поява деформації дрібних суглобів кистей та стоп;
поява ранкової скутості як у суглобах, де були гемартрози, так і у суглобах, де гемартрозів не було;
постійний характер болів у суглобах;
відсутність поліпшення після інфузій антигемофільної плазми та криопреципітату;
невпинне прогресування ураження суглобів;
наявність рентгенологічних даних типових для ревматоїдного артриту (звуження суглобних щілин міжфалангових суглобів, узурація суглобних поверхонь, остеопороз епіфізів);
наявність лабораторних ознак запального процесу;
виявлення в крові ревматоїдного фактору.

Крововиливи у м'які тканини (гематоми) виникають внаслідок травм або ін'єкцій. Можуть локалізуватися на будь-якої ділянці тіла. Хворі скаржаться на біль. Об'єктивно – шкіра в ділянці гематоми напружена, блискуча. При пальпації визначається болісність, можлива флюктуація. Гематоми можуть бути підшкірними, міжм'язовими, субфасціальними, позаочеревинними. У зв'язку з поганою гемокоагуляцією кількість крові в гематомі може бути дуже значною – від 0,5 л до 3 л.

Для позаочеревинної гематоми характерні різкий біль у животі або в попереку, напруження м'язів черевної стінки та поява пухлинноподібного утворення в черевній порожнині.

Гематоми у ділянці ший небезпечні через імовірність здавлення судин ший або дихальних шляхів.

Тривалі кровотечі після травм і оперативних втручань – дуже характерні для гемофільії. Тому будь-яке оперативне втручання (включаючи екстракцію зубів) повинно проводитись на фоні внутрішньовенного введення антигемофільних препаратів.

Ниркові кровотечі провокуються травмами поперекової ділянки або гострим пієлонефритом. У тяжких випадках ниркові кровотечі супроводжуються різким зниженням артеріального тиску, розвитком геморагічного шоку, значною анемією.

Кровотечі з шлункового-кишечного тракту та крововиливи у головний мозок зустрічаються рідко і супроводжуються типовою клінічною картиною.

Лабораторні дані при гемофільії.

Загальний аналіз крові: специфічних змін немає. Внаслідок кровотеч з'являються ознаки гіпохромної анемії.

Біохімічний аналіз крові: специфічних змін немає. При гемартрозі можливе підвищення гаптоглобіна, серомукоїда, сіалових кислот (біохімічні неспецифічні маркери синдрому запалення), α_2 - γ -глобулінів. При нирковій недостатності – збільшення креатиніну і сечовини.

Дослідження гемостазу:

- збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (в нормі 30-40 секунд);

- збільшення часу згортання крові (у нормі за методом Лі-Уайта 5-10 хвилин),
- зниження активності фактору VIII (при гемофілії А);
- зниження активності фактору IX (при гемофілії В);
- зниження активності фактору XI (при гемофілії С);
- збільшення часу рекальцифікації плазми (в нормі 60-120 секунд).

Імунологічний аналіз крові: специфічних змін немає. При вторинному ревматоїдному синдромі визначаються циркулюючі імунні комплекси та ревматоїдний фактор.

Інструментальні методи дослідження при гемофілії.

Рентгенографія кісток дозволяє визначати наявність та характер патологічних змін у суглобах.

УЗД дозволяє діагностувати наявність позаочеревинних гематом.

Ускладнення гемофілії.

Для гемофілії характерні наступні ускладнення:

- Вторинний ревматоїдний синдром;
- Осифікація гематом;
- Ускладнення з боку опорно-рухального апарату (підвивих, контрактури);
- Компресія гематомами і стенозування внутрішніх органів;
- Інфекціювання та нагноєння гематом;
- Розвиток інгібіторних форм гемофілії;
- Амілоїдоз нирок із розвитком хронічної ниркової недостатності.
- Тромбоцитопенія і лейкопенія;
- Аутоімунна гемолітична анемія;
- Інфікування вірусами гепатиту В, С, D, G і вірусом набутого імунodefіциту людини внаслідок трансфузійної терапії.

Диференційна діагностика гемофілій.

Диференційна діагностика проводиться з іншими коагулопатіями:

1. Хвороба фон Вилебранда;
2. Афібриногенемія;
3. Дисфібриногенемія;
4. Дефіцит факторів згортання (V, VII, X, XI, XII, XIII), а також їх комбінацій.

Враховуючі значну схожість у клінічних проявах коагулопатій, основу диференційної діагностики складають замірно-перехресні проби. В основі проб лежить корекція дефекту коагуляції після додавання до плазми, що досліджується, коригуючих факторів (сироваток донорів, що містять певний набір факторів згортання).

Лікування гемофілій.

1. Замісна гемостатична терапія.

- Показаннями для проведення замісної терапії є кровотечі, гострий гемартроз, гематоми, больовий синдром при крововиливах у різні тканини, прикриття хірургічних втручань. Застосовуються:
- Свіжозаморожена плазма 50 мл/кг в/в струминно на добу (за 3 рази). Застосовується препарат для лікування будь-якої гемофілії (А, В, С).
- Кріопреципітат 20 ОД/кг в/в струминно на добу (за 2 рази). Одна доза містить 100 ОД активності фактору. Розчиняється у 25 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Застосовується препарат для лікування гемофілії А.

Розрахунок дози кріопреципітата здійснюється за формулою: доза кріопреципітату в одиницях (ОД) = (маса тіла в кг × потрібний рівень фактору VIII в %) / 1,3.

Для ліквідації більшості кровотеч потрібен рівень фактору VIII в плазмі 20% і більше, для ліквідації тяжких кровотеч потрібен рівень 40%, для допомоги при масивних кровотечах – 80%.

- Концентрат фактору VIII «Гемофіл» 20 ОД/кг в/в струминно на добу (за 2 рази). Застосовується препарат при лікуванні гемофілії А.
- Концентрат фактору IX 50 ОД/кг в/в струминно 1 раз на добу. Застосовується препарат при лікуванні гемофілії В.
- Концентрат протромбінового комплексу 75 ОД/кг в/в на добу (за 2 рази). Застосовується препарат для лікування гемофілії В.

2. Лікування десмопресином.

- Синтетичний аналог вазопресину – десмопресин підвищує вивільнення фактору VIII з ендотелію.
- Десмопресин інтраназально (1 доза назального спрею містить 10 мкг препарату) 30 мкг на добу (за 3 рази) або 0,3 мкг/кг в/в краплинно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

3. Неспецифічна гемостатична терапія і локальна гемостатична терапія.

- Амінокапронова кислота 5% 100-200 мл в/в краплинно (не призначається у хворих із гематурією).
- Гемостатична губка з тромбіном місцево.

4. Лікування гемартрозу і вторинного ревматоїдного синдрому.

Для лікування гострого гемартрозу застосовуються:

- Тимчасова іммобілізація суглоба.
- Обігрівання суглоба компресом.
- При великих гемартрозах – аспірація крові з порожнини суглоба.
- Проведення замісної гемостатичної терапії.
- Внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів після аспірації крові (суспензія гідрокортизона – 50 мг (2 мл)).

Для лікування вторинного ревматоїдного синдрому застосовуються:

- Преднізолон 30 мг на добу всередину;

- Внутрісуглобове введення глюкокортикоїдів під прикриттям кріопреципінату.

5. Лікування інгібіторної форми гемофілії.

Інгібіторною формою гемофілії є варіант захворювання, який супроводжується появою в крові хворих високих титрів імунних інгібіторів (антитіл) фактора VIII або IX, що значно знижує ефективність замісної терапії. Частота інгібіторної форми гемофілії 5-15% від усіх випадків. Для лікування застосовуються:

- Плазмаферез з одночасним введенням кріопреципінату.
 - Лікування глюкокортикоїдами (преднізолон 5мг/кг на добу).
 - Лікування концентратом протромбінового комплексу.
 - Лікування масивними дозами концентрату фактора VIII.
6. **Лікування глюкокортикоїдами** (застосовується преднізолон 1-2 мг/кг усередину щоденно для лікування ниркової кровотечі, вторинного ревматоїдного синдрому, інгібіторної форми гемофілії).
7. **Реабілітаційні заходи** (для лікування гемофілічної артропатії застосовуються ортопедичне лікування та фізіотерапія).

Профілактика гемофілій.

Профілактика гемофілій полягає у медико-генетичному консультуванні хворих на гемофілію та носіїв патологічного гену. Профілактика кровотеч базується на запобіганні травм та використанні антигемофільних засобів під час проведення оперативних втручань.

Прогноз при гемофіліях.

До застосування сучасних методів терапії прогноз у пацієнтів із гемофілією був несприятливий. Тривалість життя хворих у 20-х роках минулого століття сягала 8-11 років. На теперішній час за умов адекватного лікування прогноз для життя відносно сприятливий. Тривалість життя в середньому 65 років, тобто наближується до середньої у загальній популяції населення. Працездатність хворих на гемофілію певним чином обмежена в першу чергу через небезпеку травмування при фізичній праці.

Контроль початкового рівня знань

1. Яка середня тривалість життя тромбоцитів?

- А. від 1 до 3 годин.
- Б. від 1 до 30 днів.
- В. від 7 до 10 днів.
- Г. від 100 місяців до 120 року.
- Д. від 1 року до 3 років.

2. Яка з функцій не властива тромбоцитам?

- А. коагуляційна.

- Б. фагоцитарна.
- В. адгезивно-агрегаційна.
- Г. репаративна.
- Д. ангіотрофічна.

3. Які клітини є попередниками тромбоцитів?

- А. мегакаріоцити.
- Б. ретикулоцити.
- В. лімфобласти.
- Г. мієлоцити.
- Д. іммунобласти.

4. Яка кількість тромбоцитів у нормі в крові?

- А. $4-9 \times 10^9$ /л.
- Б. $3,5-5,5 \times 10^{12}$ /л.
- В. $150-400 \times 10^9$ /л.
- Г. $1,2-3,5 \times 10^9$ /л.
- Д. $2-2,5 \times 10^9$ /л.

5. Що є основним регулятором синтезу тромбоцитів?

- А. протромбін.
- Б. тромбопластин.
- В. тромбомодулін.
- Г. тромбін.
- Д. тромбопоетин.

6. Пусковим моментом для якого процесу є ушкодження стінки судини?

- А. адгезія тромбоцитів.
- Б. агрегація тромбоцитів.
- В. активація плазмових факторів згортання.
- Г. фібриноліз.
- Д. вазодилатація.

7. Який з макроелементів є одним з плазмових факторів згортання?

- А. натрій.
- Б. кальцій.
- В. калій.
- Г. магній.
- Д. хлор.

8. До плазмових факторів згортання відносяться всі, що перераховані нижче, крім одного?

- А. іони кальцію.
- Б. попередники ензимів (зимогени).
- В. білок фібриноген.

- Г. фосфоліпід.
- Д. холестерин.

9. До складу тромбу можуть входити всі компоненти, що перераховані, крім одного:

- А. фібрин.
- Б. фібробласти.
- В. тромбоцити.
- Г. еритроцити.
- Д. лейкоцити.

10. Який із вітамінів впливає на синтез плазмових факторів згортання?

- А. вітамін С.
- Б. вітамін D.
- В. вітамін А.
- Г. вітамін Е.
- Д. вітамін К.

Контроль кінцевого рівня знань

1. У виникненні геморагічного діатезу відіграють роль всі причини, що перераховані, крім однієї:

- А. надмірний фібріноліз.
- Б. дефіцит та порушення функції тромбоцитів.
- В. дефіцит плазмових факторів згортання.
- Г. анемія.
- Д. патологія судинної стінки.

2. Який патологічний синдром характеризується насамперед зниженням тромбоцитів?

- А. тромбофілія.
- Б. тромбоцитопенія.
- В. тромбоцитоз.
- Г. коагулопатія.
- Д. тромбоцитопатія.

3. Який фактор відіграє головну роль у патогенезі ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури?

- А. утворення антитромбоцитарних антитіл.
- Б. дефіцит плазмових факторів згортання.
- В. дефект мембрани тромбоцитів.
- Г. гіперпродукція прокоагулянтів
- Д. синдром дисемінованого внутрісудинного згортання.

4. В якій групі населення частіше спостерігається гостра форма ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури?

- А. у чоловіків
- Б. у жінок.
- В. у дорослого населення.
- Г. у дітей.
- Д. у підлітків.

5. Що є основним клінічним проявом ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури?

- А. анемічний синдром.
- Б. астено-невротичний синдром.
- В. геморагічний синдром.
- Г. лімфаденопатія.
- Д. спленомегалія.

6. При якому рівні тромбоцитопенії зазвичай уперше з'являються кровотечі?

- А. $<150 \times 10^9/\text{л}$.
- Б. $<100 \times 10^9/\text{л}$.
- В. $<50 \times 10^9/\text{л}$.
- Г. $<20 \times 10^9/\text{л}$.
- Д. $<10 \times 10^9/\text{л}$.

7. Для лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури використовуються всі методи, крім одного:

- А. лікування глюкокортикоїдами.
- Б. спленектомія.
- В. лікування цитостатиками.
- Г. лікування даназолом.
- Д. трансплантація кісткового мозку.

8. Що є причиною виникнення класичної гемофілії А?

- А. дефіцит фактору згортання XI.
- Б. дефіцит фактору згортання IX.
- В. дефіцит фактору згортання VIII:C.
- Г. дефіцит фактору згортання V.
- Д. дефіцит фактору згортання X.

9. Для гемофілії характерні всі клінічні прояви, що перераховані, крім одного:

- А. полінейропатія.
- Б. гемартрози.
- В. гематоми.
- Г. ниркові кровотечі.

Д. вторинний ревматоїдний синдром.

10. Для лікування гемофілії застосовуються всі заходи, що перераховані, крім одного:

- А. переливання антигемофільної плазми.
- Б. інфузії кріопреципітату.
- В. лікування десфералом.
- Г. лікування десмопресином.
- Д. лікування амінокапроновою кислотою.

Ситуаційні задачі.

№1

Підліток 13-ти років, який страждає на гемофілію А, після бійки у школі потрапив до лікарні. Діагностовано правобічний гемартроз колінного суглоба, позаочеревинна гематома. Що слід призначити хворому в першу чергу?

- А. Альбумін плацентарний
- Б. Вікасол
- В. Відмиті тромбоцити
- Г. Амінокапронова кислота
- Д. Свіжозаморожена плазма

№2.

Хвора 30 років скаржиться на появу крововиливів на шкірі нижніх кінцівок, які з'явилися без видимої причини два дні тому. При огляді: на шкірі стегон і гомілок є множинні крововиливи, що мають вид екхимозів. З боку внутрішніх органів змін не виявлено. Аналіз крові загальний: гемоглобін - 126 г/л, еритроцити - $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити - $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоцити - 15×10^9 /л. Найбільш імовірний діагноз?

- А. Тромбоцитопенічна пурпура
- Б. Гемофілія А
- В. Геморагічний васкуліт
- Г. ДВЗ-синдром
- Д. Саркома Капоши

№3

Хворий, 23 років, скаржиться на інтенсивний біль у правому колінному суглобі. Об'єктивно: лівий колінний суглоб збільшений у об'ємі, шкіра над ним гіперемована, при пальпації болючий. Загальний аналіз крові: еритроцити - $3,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін - 122 г/л, лейкоцити - $7,4 \times 10^{12}$ /л, еозинофіли - 3%, базофіли - 1%, паличкоядерні - 4%, сегментоядерні - 64%, лімфоцити - 26%, моноцити - 2%, тромбоцити - 183×10^9 /л. Час згортання крові за Лі-Уайтом - 88 хв. Активованій частковий тромбопластичний час - 89 с. Імовірний діагноз?

- А. Хвороба Верльгофа

- Б. Ревматична лихоманка
- В. Гемофілія
- Г. Ревматоїдний артрит
- Д. Геморагічний васкуліт, суглобова форма

№4

Хворий Н., 18 років, хворіє з раннього дитинства на анкілоз обох колінних суглобів, свіжий гемартроз правого колінного суглоба. Гемоглобін 110 г/л, еритроцити - $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити - $6,9 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 8 мм/год, тромбоцити – $175 \times 10^9/\text{л}$. Час згортання крові за Лі Уайтом 54 хвилини. Який гемостатичний засіб доцільно призначити?

- А. Етамзілат
- Б. Антигемофільна плазма
- В. Вікасол
- Г. Кальцію хлорид
- Д. Переливання еритроцитарної маси

№5

Хвора 22-х років скаржиться на появу кровохаркання, геморагічної висипки на шкірі, субфебрильної температури тіла. Місяць назад була сильна носова кровотеча. Об'єктивно: шкіра бліда, в ділянці грудної клітки та нижніх кінцівок - геморагічні висипки. Позитивний симптом джгута. В крові: гемоглобін – 80 г/л; еритроцити - $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, ШОЕ 12 мм/год. В кістковому мозку велика кількість мегакаріоцитів. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- Б. Мегалобластна анемія
- В. Синдром ДВЗ
- Г. Залізодефіцитна анемія
- Д. Геморагічний васкуліт

№6

У хворого 43-х років, який лікується в із приводу виразкової хвороби, з'явилися слабкість, запаморочення, блювання „кавовою гущею”, мелена. Після введення гемостатиків стан не покращився, в блювотинні з'явилася свіжа кров, на шкірі синці різного розміру. В аналізі крові: тромбоцити $32 \times 10^9/\text{л}$, час кровотечі за Дюком 18 хвилин. У даному випадку найбільш доцільним є призначення:

- А. Гепарину
- Б. Клопідогрелю
- В. Реополіглюкіну
- Г. Свіжозамороженої плазми
- Д. Тромбоцитарної маси

№7

У хворого 23 років, з дитячого віку встановлено захворювання – гемофілія А.

Планується екстракція зуба. Введення якого медичного препарату з метою забезпечення гемостазу необхідно проводити перед та після операції?

- А. Діцинон
- Б. Амінокапронова кислота
- В. Вікасол
- Г. Кріопреципітат
- Д. Аскорбінова кислота

№8

Хворий 27 років, хворіє на гемофілію та ерозивний гастродуоденіт. Госпіталізований з меленою. Об'єктивно: блідість шкіри; пульс -114 за 1 хв., АТ – 100/60 мм рт .ст. В крові: гемоглобін – 78 г/л; еритроцити - $2,8 \times 10^{12}$ /л. Призначення якого з наведених нижче лікувальних засобів є першочерговим у даному випадку?

- А. Кріопреципітат
- Б. Ланзопразол
- В. Еритроцитарна маса
- Г. Ферум – лек
- Д. Амінокапронова кислота

№9

Хвора 38-х років скаржиться на слабкість, запаморочення, наявність синців на шкірі, кровоточивість слизових оболонок. Об'єктивно: шкіра бліда, петехії, пульс - 104 за 1 хв., АТ – 96/64 мм рт. ст. Тони серця приглушені, систолічний шум над верхівкою серця. В крові: гемоглобін – 96 г/л, еритроцити $3,0 \times 10^9$ /л, лейкоцити – 11×10^{12} /л, тромбоцити – 48×10^9 /л, ШОЕ – 10 мм за год. Ретракція кров'яного згустку не відбулась. Тривалість кровотечі за Дюком – 15 хв. Патогенетичною терапією в даному випадку слід вважати:

- А. Застосування глюкокортикоїдів
- Б. Переливання тромбоцитів
- В. Інфузія еритроцитарної маси
- Г. Етамзілат
- Д. Кріопреципітат

№10

Під час медико-генетичного консультування було з'ясовано, що в сімейній парі чоловік хворіє на гемофілію, жінка здорова, але її прадід був хворий на гемофілію. Яке потомство може бути у цієї сімейної пари?

- А. Усі діти обов'язково народяться здоровими
- Б. Хворим на гемофілію може народитись лише хлопчик
- В. Хворою на гемофілію може народитись лише дівчинка
- Г. Хворими на гемофілію можуть народитись як дівчинка, так і хлопчик
- Д. Усі діти обов'язково народяться хворими на гемофілію

№11

У хворого з частими носовими кровотечами та геморагічною висипкою на шкірі запідозрена тромбоцитопенічна пурпура. Яке додаткове дослідження є ключовим для підтвердження даного діагнозу?

- А. Коагулограма
- Б. Клінічний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів
- В. Стернальна пункція з визначенням кількості мегакаріоцитів
- Г. Біопсія лімфовузла
- Д. УЗД печінки та селезінки

№12

Хворий на гемофілію, 26 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 37,8°C тіла, кашель з виділенням харкотиння білого кольору, задишку при фізичному навантаженні. Хворіє 5 днів. За даними рентгенографії виявлено ознаки вогнищевої пневмонії. Який спосіб застосування протимікробної терапії доцільно застосувати?

- А. Пероральний прийом антибіотиків
- Б. Введення антибіотиків підшкірно.
- В. Введення антибіотиків внутрішньом'язово.
- Г. Відмовитись від застосування антибіотиків.
- Д. Обмежитись фітотерапією.

№13

У хворого на гемофілію, 35 років, у минулому часто виникали різкі болі, збільшення у об'ємі та гіперемія шкіри над колінними суглобами. Стан поліпшувався після внутрішньовенного вливання антигемофільної плазми. На теперішній час хворий скаржиться на відчуття ранкової скутості у крупних та дрібних суглобах, постійний біль та обмеження рухливості в колінних суглобах. При огляді кінцівок визначається вальгусна деформацію стоп, при біохімічному аналізі крові – визначається ревматоїдний фактор. Яке ураження суглобів скоріш за все має місце у хворого?

- А. Ревматизм
- Б. Вторинний ревматоїдний синдром
- В. Гемартроз
- Г. Хронічні геморагічно-деструктивний остеоартроз
- Д. Реактивний поліартрит

№14

У хворого на гемофілію протягом року замісна терапія кріопреципітатом у звичайних для нього дозах не призводить до ліквідації кровотеч. Які терапевтичні заходи доцільно застосувати у зв'язку з наявністю ознак інгібіторної форми гемофілії?

- А. Призначити α_2 -інтерферон
- Б. Призначити вітамін К.

- В. Призначити десмопресин.
- Г. Призначити цитостатики
- Д. Призначити преднізолон

№15

Хворий на класичну гемофілію скаржиться на різку загальну слабкість, запаморочення, потемніння сечі. В клінічному аналізі сечі визначається макрогематурія. Який препарат не слід призначати в даному випадку?

- А. Преднізолон
- Б. Антигемофільна плазма
- В. Кріопреципітат
- Г. Амінокапронова кислота
- Д. Концентрат фактору VIII

Контрольні запитання.

1. Дати визначення геморагічного діатезу.
2. Навести перелік патогенетичних груп геморагічних діатезів.
3. Дати визначення ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.
4. Охарактеризувати основні патогенетичні механізми розвитку ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.
5. Визначити особливості клінічної картини при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.
6. Навести перелік лабораторних діагностичних критеріїв ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.
7. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.
8. Визначити програму лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.
9. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.
10. Дати визначення гемофілії.
11. Визначити етіологічні особливості різних форм гемофілій (А, В, С).
12. Охарактеризувати етіологію та патогенез гемофілій.
13. Описати основні клінічні прояви гемофілії.
14. Навести характеристику лабораторних даних та результатів інструментальних досліджень при гемофілії.
15. Навести перелік захворювань, з яким слід проводити диференційну діагностику при гемофілії.
16. Визначити програму лікування гемофілій.
17. Охарактеризувати особливості лікування гострої кровотечі при гемофілії.
18. Дати характеристику заходам профілактики та визначити прогноз при гемофілії.

Матеріали, що рекомендовані для самопідготовки.

1. Хворостінка В.М., Моїсеєнко Т.А., Журавльова Л.В. Факультетська терапія: Учбовий посібник / За ред. проф. В.М. Хворостінки. - Х.: Факт, 2003. – 888 с.
2. Огороков А.Н. Диагностика заболеваний внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. – М.: Мед. лит., 2006. – 512 с.
3. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов Практик. руководство: в 3 т. Т. 3. Кн. 2. – Мн.: Выш. шк., Витебск: Белмедкніга, 1997. – 480 с.
4. Ш.М. Ганджа, В.М. Коваленко, Н.М. Шуба та ін. Внутрішні хвороби. К.: Здоров'я, 2002. – 992 с.
5. Гематология: новейший справочник. /Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова – М: Изд-во Эксмо, 2004. – 928 с.
6. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
7. Шиффман Ф. Дж. Патопфизиология крови. – М.: Изд-во Бином, 2007. – 448 с.
8. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 608 с.
9. Хоффбранд Виктор, Джон Петтит. Гематология. Атлас-справочник. – М.: Практика, 2007. – 408 с.
10. ABC of haematology /Editor Provan D. - BMJ Books, 2003. – 75 p.
11. Chisholm-Burns M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L. et al. Pharmacotherapy principles & practice. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 1671 p.
12. Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S. et al. Harrison's principles of internal medicine: 16th edition. - The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – 2783 p.