

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти

КАФЕДРА ДИТЯЧОЇ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ



ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів

Харків – 2018

Установа розробник:

Харківська медична академія післядипломної освіти

Укладачі:

д.мед.н., професор Георгіянц М.А.;

д.мед.н., професор Корсунов В.А.;

к.мед.н., доцент Одинець І.Ю.;

к.мед.н., доцент Раскова Т.Ю.;

к.мед.н., асистент Пушкар М.Б.;

к.мед.н., асистент Лисенко Л.С.

Рецензенти:

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Харківського Національного медичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор Кузнецов С.В.

завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України,

доктор медичних наук, професор Лисенко В.Й.

Затверджено Вченою Радою Харківської медичної академії
післядипломної освіти, протокол № 8 від 19.10.2018р.

Зміст

Перелік умовних скорочень	4
Питання для контролю вхідного рівня знань	5
Вступ	6
Розділ 1. Класифікація геморагічних захворювань. Скринінгові тести гемостазу.	7
Розділ 2. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	10
Розділ 3. Набуті тромбоцитопатії	12
Розділ 4. Гемофілії	16
Розділ 5. Геморагічні васкуліти	17
Розділ 6. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові	20
Розділ 7. Основні групи препаратів, які застосовуються при різних видах порушень гемостазу	23
Питання для кінцевого рівня знань	27
Відповіді на питання для кінцевого рівня знань	31
Список рекомендованої літератури	32

Перелік умовних скорочень:

АДФ	– аденозиндифосфат
АПТЧ	– активований парціальний тромбoplastиновий час
ГЗ	– геморагічні захворювання
ГВ	– геморагічний васкуліт
ДВЗ	– дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ІТП	– ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
ОЦК	– обсяг циркулюючої крові
ПЧ	– протромбіновий час
СЗП	– свіжозаморожена плазма
ТПГ	– толерантність плазми до гепаріну
ТП	– тромбоцитопатії
ТФР	– тромбоцитарний фактор росту
ТЧ	– тромбіновий час
ФА	– фібринолітична активність крові
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЧАТЧ	– частково активований тромбoplastиновий час
ЧУТ	– час утворення тромбіну

Питання для контролю вхідного рівня знань

1. Які групи геморагічних захворювань Ви знаєте в залежності від порушень механізмів гемостазу? (12)
2. Які типи кровоточивості Ви знаєте? (12,13)
3. Які два основні шляхи коагуляційного гемостазу? (7,8)
4. Які лабораторні показники характеризують порушення у зовнішньому та внутрішньому шляхах коагуляційного гемостазу? (2,6)
5. Які лабораторні та клінічні ознаки тромбоцитопатій? (16,17)
6. Які основні клінічні та лабораторні ознаки гемофілії? (12,17)
7. Які сучасні методи лікування гемофілії ? (22)
8. Яка класифікація ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури ? (16,20)
9. Назвіть клініко-лабораторні критерії ІТП у дітей.(12,20)
10. Назвіть принципи лікування ІТП. (20)
11. Які клінічні та лабораторні ознаки тромбоцитопатій? (16)
12. Назвіть особливості місцевої зупинки кровотечі при геморагічних захворюваннях. (9)

Вступ

Порушення у системі гемостазу у дітей обумовлені геморагічними захворюваннями (ГЗ) - патологія, яка супроводжується підвищеною кровоточивістю, що пов'язано з порушеннями судинної, коагуляційної чи тромбоцитарної ланки гемостазу. За даними ВООЗ частота випадків спадкових коагулопатій складає 5-6:100000, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП) – 2-2,5:100000, гемофілії А – 1:10000, гемофілії В – 1:40000 серед новонароджених хлопчиків. За даними різних авторів приблизно 80% коагулопатій зумовлені дефектами тромбоцитарної ланки гемостазу. Геморагічні синдроми ускладнюють тяжкий перебіг багатьох інфекційних захворювань, захворювань нирок та печінки, захворювань сполученої тканини, проліферативних захворювань крові та ін. В останній час зростає кількість захворювань, пов'язаних з тривалим, часто безконтрольним застосуванням препаратів, що впливають на гемостаз. Знання побічних ефектів цих фармакологічних засобів, що порушують функції тромбоцитів та призводять до коагулопатій, важливе для запобігання та лікування геморагічних станів у дітей. Тромбоцитопатії та коагулопатії у інтенсивній терапії невідкладних станів сприяють значному погіршенню перебігу захворювання та значно погіршують прогноз. Розуміння особливостей патофізіології системи гемостазу у дітей різних вікових груп є основою для ефективної роботи дитячого лікаря-анестезіолога як у операційній, так і у відділенні інтенсивної терапії. Знання особливостей системи гемостазу завжди буде допомагати лікарям інших спеціальностей при наданні невідкладної допомоги.

Навчальний посібник для самостійної роботи розроблений для лікарів-анестезіологів, дитячих анестезіологів, дитячих інфекціоністів, педіатрів, лікарів медицини невідкладних станів, лікарів загальної практики - сімейної медицини.

Навчальний посібник для самостійної роботи видається вперше.

Розділ 1. Класифікація геморагічних захворювань. Скринінгові тести гемостазу.

Класифікація ГЗ (запропонована Міжнародним комітетом ВООЗ по геморагіям і тромбозам) складається з чотирьох груп в залежності від пошкоджень ланок гемостазу:

1. Коагулопатії - порушення плазмово-коагуляційної ланки
2. Тромбоцитемії та тромбоцитопенії – порушення тромбоцитарної ланки (кількісні зміни); тромбоцитопатії (якісні зміни)
3. Вазопатії – порушення судинної ланки гемостазу
4. ДВЗ-синдром, хвороба Віллебрандта – одночасне порушення у різних ланках гемостазу.

Основні ланки системи гемостазу. Гемостаз - функціональна система організму, яка забезпечує, з одного боку, зупинку та попередження кровотеч, цілісність стінки судини, а з іншого – збереження рідкого стану крові. Крім того, серед завдань системи гемостазу відзначають підтримання транскапілярного обміну та вплив на стан репаративних процесів. Однією з найважливіших систем, яка забезпечує виконання двох протилежних завдань - тромбоутворення у місці пошкодження судини та попередження тромбоутворення у системному кровоплинні.

Функції гемостазу:

1. активація коагуляційних механізмів у відповідь на пошкодження.
2. попередження спонтанної коагуляції.
3. відновлення тканинної перфузії після завершення процесу загоєння рани (фібриноліз).

Фази гемостазу:

I. Судинно-тромбоцитарна фаза. Пусковим механізмом, який активує судину фази гемостазу, - є ураження стінок кровоносних судин та оголення субендотеліальних тканинних структур й колагену (активація тканинного фактору). У відповідь на пошкодження ендотелію судини виникає локальна вазоконстрикція та уповільнення кровоплину. Ця реакція забезпечується,

адреналіном, норадреналіном, серотоніном та ін., які звільняються з пошкоджених тромбоцитів, колаген активує тканинний фактор и запускає коагуляцію. Судинний ендотелій попереджає прилипання та агрегацію тромбоцитів. При пошкоджені судини починається адгезія та агрегація тромбоцитів, що призводить до утворення первинної тромбоцитарної корки. Це дозволяє зупинити кровотечу у мікросудинах із низькою швидкістю кровоплину та артеріальним тиском. Зупинка кровотечі у великих судинах неможлива без коагуляційного гемостазу.

II. Коагуляційний гемостаз. Функція системи згортання крові в організмі полягає у тому, щоб остаточно зупинити кровотечу шляхом щільної закупорки уражених судин червоним тромбом - фібриновою сіткою з клітинами крові (еритроцитами, тромбоцитами, лейкоцитами.). Процес формування остаточного тромбу протікає у 3 етапи, кінцевими продуктами кожного з них є протромбіназа, тромбін й фібрин. Процес згортання на першому етапі (утворення протромбінази) може протікати за двома шляхами: зовнішньому та внутрішньому. З моменту утворення протромбінази гемостаз йде за єдиним шляхом. У процесі гемокоагуляції приймають участь 13 розчинних факторів згортання (табл.1).

Таблиця 1. Міжнародна номенклатура плазмових факторів згортання (Смирнова В. М., 2015).

I	Фібриноген
II	Протромбін
III	Тканьовий тромбопластин, тканинний фактор
IV	Йони Ca^{++}
V	Проакцелерін (лабільний фактор)
VII	Проконвертин (стабільний фактор)
VIII	Антигемофільний глобулін А (Гемофілія А)
IX	Плазмовий компонент тромбопластину, ф-р Кристмаса, антигемофільний фактор В (Гемофілія В)
X	Фактор Стюарта-Прауера, протромбіназа
XI	Плазмовий попередник тромбопластину, фактор Розенталя (Гемофілія С)
XII	Фактор Хагемана, контактний фактор
XIII	Фібринстабілізуючий фактор

Біосинтез цих факторів залежить від вітамінів К1 та К2. - Більшість факторів – це ферменти у нормальному стані неактивні та здатні до послідовної активації. З усіх плазмових факторів згортання лише фактор УІІ (проконвертин) використовується винятково в зовнішньому механізмі згортання. Фактори ХІІ, ХІ, ІХ, УІІІ та прекалікреїн використовуються у внутрішньому механізмі згортання. Фактори Х, У, ІІ, та І використовуються у загальному шляху згортання. Кінцевим продуктом системи, яка згортається, є фібрин. Для визначення основної ланки патології гемостазу використовуються тести гемостазу (табл.2).

Таблиця 2 Скринінгові тести гемостазу (Марушко Ю.В., 2013р.).

Лабораторні тести	Ланки гемостазу	Інтерпретація
Кількість тромбоцитів	Судинно-тромбоцитарний гемостаз (первинний)	Тромбоцитопенії
Час кровотечі за Дюком	-«-	
Адгезія тромбоцитів	-«-	
Агрегація тромбоцитів	-«-	
Резистентність капілярів	-«-	
Час згортання крові за Лі-Уайтом	І фаза вторинного гемостазу	Коагулопатії різного походження
Аутокоагуляційний тест	Внутрішній шлях згортання	Дефіцит або інгібіція факторів (І, ІІ, V, VІІІ, ІХ, Х, ХІ, ХІІ)
Частково активований тромбопластиновий час (ЧАТЧ)	Вторинний гемостаз	Дефіцит або інгібіція факторів коагуляції
Протромбіновий час (ПЧ)	Зовнішній шлях згортання	Дефіцит одного або більше факторів (ІІ, V, VІІ, Х) протромбінового комплексу
Час утворення тромбіну (ЧУТ)	Перетворення фібриногену на фібрин	Дефіцит фібрину, продукти деградації фібрину
Фібриноген	Загальна кількість фібриногену, що випав у згусток	Гіпофібриногенемія
Змішані тести (тільки	Корекція подовженого ПЧ	Невдала корекція свід-

якщо ПЧ та ЧУТ подовжені)	і ЧАГЧ нормальною плазмою	чить про присутність інгібіторів коагуляції
------------------------------	------------------------------	--

Їх клінічна інтерпретація, анамнестичні дані та тип кровоточивості дозволяють встановити діагноз та призначити лікування.

Розділ 2. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП). Шифр МКХ -10: D 69.3. ІТП - первинне геморагічне захворювання, обумовлене недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу, характеризується петехіально-плямистим типом геморагічної висипки. Зниження кількості тромбоцитів нижче 140000/мкл – основна ознака ІТП.

Фактори, які сприяють розвитку ІТП: вірусні та бактеріальні інфекції; токсоплазмоз; паразитарні інвазії; щеплення; фармакологічні препарати; переохолодження; перегрівання; укуси комах.

У патогенезі може відігравати роль спадкова схильність – неповноцінна якість тромбоцитів (тромбоцитопатія), яка передається за аутосомно-домінантним типом. В розвитку ІТП основне значення має імунopatологічний процес – синтез антитромбоцитарних антитіл проти глікопротеїдів мембран тромбоцитів (в основному у селезінці), які призводять до скорочення тривалості життя тромбоцитів, та їх лізису.

Класифікація ІТП

1. Гострі форми (до 6 міс).
2. Хронічні форми (з рідкими рецидивами; частими рецидивами, безперервно-рецидивуючі).
3. Волога пурпура (шкіряний синдром), суха пурпура (шкіряний синдром).
4. Періоди хвороби: загострення (криз); клінічна ремісія; клініко-гематологічна ремісія.
5. Ускладнення: постгеморагічна анемія; постгеморагічна енцефалопатія та ін.
6. Імунологічні тести: позитивні, негативні.

Критерії діагностики.

Клінічні:

1. Анамнез сімейний (наявність кровоточивості або тромбоцитопатії у родині).
2. Геморагічний синдром с петехіально-плямистим типом кровоточивості).
3. Крововиливи в шкіру та слизові оболонки (геморагічна пурпура).
4. Характерні ознаки пурпури: спонтанність виникнення, поліморфність (петехії, екхімози), несиметричність, поліхромність; кровотечі із слизових оболонок (носові, ясенні, мелена, гематурія); у дівчинок пубертатного віку небезпечні маткові кровотечі; крововиливи у внутрішні органи (найбільш небезпечні - крововиливи у мозок). На відміну від гемофілії, кровоточивість у хворих з порушеннями тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу проявляється негайно після травми.
5. Спленомегалія приблизно у 10% хворих.
6. Позитивні проби на резистентність капілярів – джгута, щипка.

Лабораторні:

1. Гемограма: низка кількість тромбоцитів (нижче $140 \cdot 10^9/\text{л}$); у разі кровотечі – ознаки постгеморагічної анемії; лейкоцитоз; еозинофілія.
2. Показники гемостазу: подовження часу кровотечі за Дюке (більше 4 хвилини); зниження ретракції кров'яного згустку; час згортання крові за Лі-Уайтом та інші показники коагуляційної ланки гемостазу не змінені.
3. Мієлограма - збільшення кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку;
4. Імунограма - виявлення антитромбоцитарних антитіл.

Диференційний діагноз проводиться з вторинними тромбоцитопеніями, які виникають на тлі лейкозу, червоного вовчаку, апластичної анемії та ін.

Лікування.

1. Терапія ІТП передбачає застосування імуносупресивних препаратів, вибір яких залежить від фази захворювання.

А) Етіотропна терапія при виявленні збудника у хворих з уперше установленим діагнозом.

Б) Патогенетична терапія, яка спрямована на ліквідацію імунного процесу та геморагічного синдрому (підтримання кількості тромбоцитів на рівні $50 \cdot 10^9/l$, поліпшення їхньої функціональної активності, зміцнення стінок судин).

Показаннями для призначення глюкокортикостероїдів є:

- генералізований шкірний геморагічний синдром, поєднаний з кровоточивістю слизових та наявністю глибокої тромбоцитопенії;
- волога пурпура, яка ускладнена постгеморагічною анемією;
- крововилив у сітківку ока, підозра на крововилив у мозок, внутрішні кровотечі. Глюкокортикостероїди застосовують в дозі 2 мг/кг/добу за преднізолоном – 3-4 тижні з поступовим зниженням дози до повного скасування. Існують курси лікування стероїдами в максимальних дозах, а також «пульс» - терапії у дозі 30 мг/кг/добу в/в протягом 3-х днів.

В останній час з успіхом застосовують внутрішньовенні імуноглобуліни у дозі 300-400 мг/кг/добу протягом 3-5 днів, курсова доза 2,0 г/кг. Використовують блокатори клітин ретикуло-ендотеліальної системи – анти-D-імуноглобулін в дозі 50 мкг/кг/добу. При хронізації захворювання використовують імуносупресивні препарати другої лінії: циклоспорин А (2,5-5 мг/кг/добу 3-4 тижні), азатиоприн (2-3 мг/кг/добу 3-5 місяців. Ритуксимаб - моноклональні антитіла проти CD 20).

Місцева гемостатична терапія. Використовують гемостатичну губку, тромбін, 5% розчин амінокапронової кислоти. Важливо уникати тугої тампонади носу, вискоблювання порожнини матки, припікання слизових оболонок.

Трансфузії тромбоцитарного концентрату призначаються тільки при ургентній терапії коли є загроза життю.

Хірургічне лікування – проведення спленектомії.

Розділ 3. Набуті тромбоцитопатії. Шифр МКХ-10: D 69.1. Згідно до сучасних уявлень, під тромбоцитопатіями (ТП) розуміють порушення

гемостазу, які обумовлені якісною неповноцінністю тромбоцитів та порушенням їх функцій. Розрізняють спадкові та набуті ТП. Набуті розвиваються на тлі інфекційних та ряду соматичних захворювань:

- гемобластози;
- мієлопроліферативні захворювання;
- В₁₂-дефіцитна анемія;
- гостре та хронічне пошкодження нирок;
- при ДВЗ- синдромі та активації фібринолізу;
- при цирозах, пухлинах та паразитарних захворюваннях печінки;
- при гормональних порушеннях;
- медикаментозні та токсикогенні;
- при променевої хворобі;
- при масивних гемотрансфузіях та трансфузіях колоїдів;
- при тромбозах та гігантських ангиомах.

Функції тромбоцитів у процесі гемостазу:

- ангіотрофічна, що забезпечує резистентність та непроникливість мікросудин для формених елементів крові;
- спазм судини на подразник (травму), завдяки виділенню адреналіну, норадреналіну, серотоніну;
- безпосередня участь в утворенні рихлої (первинної) тромбоцитарної корки за рахунок адгезії та агрегації.

Характерними ознаками ТП є: спонтанність виникнення геморагій, кровоточивість за мікроциркуляторним типом, позитивні проби на резистентність капілярів, збільшення часу кровотечі при нормальній кількості тромбоцитів. При гострих лейкозах, особливо при бластному кризі, основним фоновим порушенням гемостазу є тромбоцитопенія. У разі виникнення кровотечі гематомного типу при гострих лейкозах слід думати про виникнення ДВЗ-синдрому, при якому, в залежності від типу розвивається тромбоцитопатія, тромбоцитопенія споживання та гіпофункція тромбоцитів.

При мієлопроліферативних захворюваннях можливо сполучення різних патогенетичних форм дисфункції тромбоцитів, обумовлених внутрішньосудинною агресією та тромбоутворенням. У хворих на системні захворювання сполученої тканини, лімфому, вроджений гіпотиреоз кровотечі та геморагічні прояви виникають на тлі зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів. При ДВЗ-синдромі порушення агрегації тромбоцитів поєднуються з вираженими коагуляційними зсувами та тромбоцитопенією споживання. В₁₂-дефіцитна анемія протікає з тромбоцитопенією, агрегаційними порушеннями функції тромбоцитів, та зниженням їх ретенції на склі. При уремії та цирозі печінки геморагічний синдром пов'язаний з порушенням агрегації тромбоцитів.

Тривале застосування багатьох лікарських препаратів та деяких харчових продуктів може призвести до геморагічного синдрому. Ацетилсаліцилова кислота, індометацин, хлорохін, ібупрофен, пірозолонові похідні блокують агрегацію тромбоцитів. Антибіотики та вітамін С, преднізолон, цитостатики, препарати для анестезії знижують агрегаційну функцію тромбоцитів. Агрегаційну та адгезивну функцію знижують дипіридамолом, папаверин, еуфілін, фуросемід, аміназин. Особливо небезпечно призначення цих препаратів хворим з порушеннями тромбоцитарного гемостазу.

Масивні трансфузії крові та плазми, та введення великих доз концентратів факторів згортання викликають значні, але транзиторні порушення агрегаційно-адгезивних функцій тромбоцитів.

Клінічні та лабораторні критерії діагностики набутих ТП.

- вказівки в анамнезі на наявність основного захворювання, зв'язок з прийомом ліків;
- кровотеча за мікроциркуляторним типом (поява на шкірі та слизових оболонках, петехій, екхімозів, поява ясенних, носових, маткових кровотеч, гематурії, крововиливів у склеру та сітківку ока);
- позитивні проби на резистентність капілярів (джгута, манжетковий);

- подовження часу кровотечі;
- наявність в тромбоцитограмі незрілих та дегенеративних форм тромбоцитів;
- зниження адгезивної та агрегаційних властивостей тромбоцитів;
- зниження ретракції кров'яного згустку та 3-го фактору тромбоцитів;
- кількість тромбоцитів та час згортання крові залишаються не змінені.

Диференційну діагностику набутих ТП слід проводити із спадковими тромбоцитопатіями, які відрізняються від набутих тим, що у хворих починаються кровотечі з раннього дитинства. ТП слід відрізнити від спадкових при яких має місце мікроциркуляторний тип кровотечі, порушення гемостазу у них зумовлені дефіцитом V, X, XII факторів згортання крові.

Лікування. Комплекс лікувальних дій спрямований на зупинку кровотечі. Включає, як загальну, так і місцеву терапію. До засобів загальної гемостатичної терапії відносяться:

- інгібітори фібринолізу (амінокапронова кислота) Абсолютним протипоказанням для призначення є тромбоз, ДВЗ-синдром та гематурія).
- етамзилат натрію, стимулює адгезивну функцію тромбоцитів, зменшує проникність судин, застосовується в середину, таблетки 0,25 – 0,5 – 4 рази на добу та в/м, в/в, 12,5% розчин по 1,0 – 2,0 мл;
 - мембраноактивні засоби (АТФ, палена магнезія, натрію тіосульфат) покращують функціональні властивості тромбоцитів, АТФ призначається у розчині 1,0 – 2,0 мл в/м.
 - Місцеві засоби зупинки кровотечі.
- носові кровотечі зупиняють шляхом нанесення на слизову фібринової плівки, гемостатичної губки, закапуванням розчину етамзилату натрію, амінокапронової кислоти, тромбіну;
- маткові кровотечі зупиняють введенням у порожнину матки амінокапронової кислоти, етамзилат, амінокапронову кислоту.

Розділ 4. Гемофілії. Шифр МКХ – 10: D 66 спадковий дефіцит фактору VIII. Шифр МКХ – 10: D 67 спадковий дефіцит фактору IX. Шифр МКХ – 10: D 68 спадковий дефіцит фактору XI.

Гемофілії – це група спадкових коагулопатій, обумовлених дефіцитом факторів VIII, IX, XI.

А	В	С
фVIII	фIX	фXI
Хвороба Віллебранда - VIII-ФВ		

Таблиця 3. Принципи замісної терапії гемофілій (Lee Ch.A., Vernoton E.E., 2017.)

А	В	С
Антигемофільна плазма (СЗП)	Антигемофільна плазма (СЗП),	Антигемофільна плазма (СЗП),
Концентрат фVIII	Концентрат фIX до підвищення рівня фактору >25%	Концентрат фXI
Криопреципітат		Е-АКК, фібриновий клей

Принципи замісної терапії.

Для порожнинних операцій:

Мінімально необхідний рівень	фVIII та фIX – 30%
Надійний гемостаз:	фVIII – 80-100%, фIX – 60-80%
У післяопераційному періоді:	фVIII – 60-80%, фIX – 40-50%

Принципи замісної терапії

Коригується з урахуванням:

Напівперіоду біологічної активності

- а) фVIII ~ 12 г.
- б) фIX ~ 17 г.

Реальних концентрацій фVIII/фIX у плазмі хворих

Лабораторних показників

При відсутності вираженого споживання:

Кратність введення

фVIII – 2-3 р. на добу

фIX – 1-2 р. на добу

Тривалість терапії: зазвичай 7-14 діб, до загоєння ран

Таблиця 4. (S.H. Orkin, D.G. Nathan., 2016.) .Схема замісної терапії у абдомінальній хірургії.

	Гемофілія А	Гемофілія В
День операції	80–100%* (40–50 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 20–25 од/кг через 12 г.**)	60–80% (60–80 од/кг за 30 хвилин до розрізу)
2 - 4 доба	60–80% (15–20 од/кг кожні 12 г.)	40–50% (20–25 од/кг кожні 24 г)
5 - 8 доба	не менше 30%	не менше 30%

* – потрібний плазмовий рівень фVIII и фIX

** – середні розраховані дози фVIII и фIX

Інгібіторні форми гемофілій А та В

Лікування:

Дуже великі дози фVIII и фIX

Реалізувати обхідний шлях

PPSB – (V,VI,VIII,X)

Препарати для місцевого застосування.

Желатинова губка (Gelfoam)

Желатиновая плівка

Оксигенована целюлоза (Oxucel)

Мікрофібриновий колаген (Avitene)

Тромбін

Розділ 5. Геморагічні васкуліти. Шифр МКХ – 10: D 69.9.

Геморагічний васкуліт (ГВ) – імунопатологічне захворювання з васкулітно-пурпурним типом кровотечі, в основі якого є асептичне запалення стінок мікросудин, множинне мікротромбоутворення, що веде до ураження судин

шкіри та внутрішніх органів. Найчастіше хворіють діти від 2 до 10 років. ГВ діагностують у 2 -2,5 осіб на 10000 дитячого населення за рік.

Етіологія та патогенез. Провокуючим фактором є вірусні та бактеріальні інфекції (частіше стрептококова), харчова та медикаментозна алергія, щеплення, паразитарні інвазії. В основі патогенезу утворення циркулюючих імунних комплексів та відкладення їх на ендотелії дрібних судин, виникнення асептичного запалення та деструкції стінок, що приводить до внутрішньосудинного тромбоутворення та запускає процеси гіперкоагуляції, що призводить до порушень гіперкоагуляції, підвищенню проникності судин та розвитку пурпури. Найчастіше уражаються мікросудини шкіри, суглобів, травного тракту та нирок.

1. Форми: проста (шкіряна); змішана шкірно-абдомінальна, шкірно-суглобово-абдомінальна, вісцеральні ураження (нефрит, кардіопатія)
2. Перебіг: блискавичний, гострий (1,5-2 міс.), затяжний (до 6 міс.), хронічний рецидивуючий (понад 6 міс і більше з загостреннями та ремісіями).
3. Активність: I – мінімальна, II – помірна, III-максимальна.
4. Ускладнення: інвагінація; реактивний панкреатит, ДВЗ – синдром, тромбози та інфаркти в органах, церебральні порушення.

Клінічні критерії діагностики:

1. Анамнез хвороби - наявність вогнищ інфекції, перенесені захворювання за 2-3 тижні, прийом ліків, щеплення.
2. Основні клінічні синдроми:
 - шкіряний синдром: плямисто-папульозна чи дрібно-папульозна геморагічна висипка, іноді зливного характеру, яка симетрично розташована на розгинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок, на сідницях, над суглобами. Елементи висипки спочатку багрово-червоного кольору, надалі бліднуть та залишають після себе пігментацію коричнево-бурого та жовтуватого відтінку, яка зникає найчастіше протягом 2-3

тижнів. В тяжких випадках - бульозно-некротична чи везикульозно-геморагічна висипки:

- суглобовий синдром виникає, як правило, одночасно зі шкіряним синдромом у вигляді артритів чи артралгій, превалює ураження колінних, гомілковостопових та променевоzap'ястних суглобів;
- абдомінальний синдром розвивається на тлі шкіряного та суглобового синдромів, чи попереджає їх. Характеризується больовими та диспептичними явищами. Болі досить інтенсивні локалізуються у різних ділянках живота. Можливі блювання, часті випорожнення та шлунково-кишкові кровотечі;
- нирковий синдром проявляється гострим гломерулонефритом, переважно гематурічної форми;
- злоякісний синдром з блискавичним перебігом починається з лихоманки, судом, порушення свідомості та швидким розповсюдженням геморагічної висипки.

Лабораторні критерії діагностики:

Гемограма: нейтрофільний лейкоцитоз з сувом формули ліворуч, еозинофілія, тромбоцитоз, прискорення ШОЕ.

Показники гемостазу: ознаки гіперкоагуляції: скорочення часу згортання крові чи рекальцифікації плазми та толерантності плазми до гепаріну; підвищення концентрації фібриногена, підвищенню рівня фактору Віллебранда в 1,5-3 рази.

Біохімічні показники крові: гіпоальбумінемія; гіперальфа та гамаглобулінемія; підвищення сіалопротеїнів та С-реактивного білка.

Імунограма: підвищення циркулюючих імунних комплексів, комплементу, криоглобулінів;

Аналіз сечі: у разі ураження нирок – макро- та мікрогематурія, циліндрурія, протеїнурія.

Лікування:

- гіпоалергенна дієта, при абдомінальному синдромі – стіл №1, при нирковому - №7;
- гепаринотерапія в дозі 200-300-500 од/кг/добу кожні 5-6 годин із зниженням дози відповідно до показників коагулограми;
- антиагреганти (дипіридамо́л – 3-5 мг/кг/добу, пентоксифілін 50-100 мг – 3 р. на добу)
- при абдомінальній формі показано застосування однокрупної свіжозамороженої плазми 10-20 мл/кг/добу;
- антигістамінні засоби.
- Показання до терапії кортикостероїдами: максимальна активність процесу, шкіряні форми з бульозними чи некротичними елементами, виражений ексудативний компонент висипки, хвилеподібний перебіг шкіряної пурпури, абдомінальний, суглобовий, нирковий синдроми. Преднізолон призначають 1,5 – 5 мг/кг/добу протягом 2 – 3 тижнів з поступовим зменшенням дози. Враховуючи гіперкоагуляційний ефект гормонів їх призначають в комбінації з антикоагулянтами.
- Імунодепресанти призначають за відсутності ефекту від кортикостероїдів та загрози хронічного ниркового процесу – азатіоприн – 3 мг/кг/добу, хлорбутін – 0,1 мг/кг/добу, циклофосфан 1,5-3 мг/кг/добу протягом 1 – 2 місяців;
- нестероїдні протизапальні засоби показані при хвилеподібному перебігу та рецидивах ГВ в (диклофенак добовій дозі 1 – 2 мг/кг курсом 1 – 1,5 місяця);
- плазмаферез проводять при блискавичній формі, гострій нирковій недостатності, хронічному перебігу та рефрактерності до базисної терапії.

Розділ 6. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) - складний комплексний патологічний процес системи гемостазу, в основі якого лежить дисеміноване, масивне згортання крові, яке веде до

блокади мікроциркуляторного русла життєво важливих органів з розвитком їх дисфункції.



Рис. 2. Патогенез ДВЗ-синдрому.

Стадії ДВЗ-синдрому:

I стадія - гіперкоагуляції та агрегації тромбоцитів; при масивному утворенні тромбопластину вона короткочасна, але якісно характеризується за лабораторними критеріями;

II стадія – коагулопатія споживання. Вона характеризується зниженням кількості тромбоцитів, прискореною реакцією тромбопластинуутворення, зниженням концентрації фібриногену, компенсаторним прискоренням антикоагулянтної та фібринолітичної активності, визначаються різноспрямовані порушення у загальних коагуляційних тестах;

III стадія - глибокої гіпокоагуляції. Це стадія гіпофібриногенемії з патологічним фібринолізом, виснажується коагуляційний потенціал крові, та фібринолітична система, хоча в цілому фібринолітична активність залишається високою.

IV стадія – відновна. Вона характеризується поверненням до фізіологічних меж коагуляційного потенціалу, але можлива й фаза ускладнень – паренхіматозні ускладнення, які виникли на I та II стадіях, можуть бути

причиною летальних виходів у хворих при відновній стадії після усунення ДВЗ.

Лікування I стадії

- У фазі гіперкоагуляції терміново призначається гепарин у дозі 15-20 Од/кг/год. в/в, чи п/ш 400 Од/кг/добу.
- Стартова доза гепарину 100 Од/кг 4-6 разів на добу п/ш показана лише в I фазі ДВЗ та при підгострих и хронічних формах, адже виникнення тромбоцитопенії може призвести до утворення масивних гематом у місцях введення гепарину.
- Більш обґрунтованим є постійний рівень гепаринізації з постійною інфузією гепарину у дозі 15-20 Од/кг/год, яку збільшують до 30-40 Од/кг/год. Після покращення стану дозу гепарину знижують.
- Проводять терапію, спрямовану на усунення причин ДВЗ-синдрому (антибіотикотерапія при інфекційно-запалювальних процесах).
- Для усунення дегідратації, гемоконцентрації, покращень мікроциркуляції застосовуються глюкозо-сольові розчини, показані дезагреганти, які підвищують вміст плазміногену у крові, нормалізують фібриноген та антитромботичні якості ендотелію судин.

Лікування II стадії

- При наявності тромбоцитопенії та кровотеч призначається СЗП у дозі 5-8 мл/кг.
- Базисна інфузійна терапія проводиться з метою усунення гемодинамічних порушень, покращення мікроциркуляції, зниження спонтанної агрегації тромбоцитів та зменшення інтоксикації.

Лікування III стадії

- Кожні 8 годин вводять СЗП до 20 мл/кг, з 30-40 Од/кг гепарину для усунення протеолітичних процесів. При профузних кровотечах протипоказано застосування декстранів, вазодилататорів, фібринолітиків.

- При наявності патологічного фібринолізу рекомендують введення антипротеазних препаратів 3-6 раз на добу на тлі заміщення препаратами крові та інтенсивної терапії, при необхідності ШВЛ.

Розділ 7. Основні групи препаратів, які застосовуються при різних видах порушень гемостазу.

Тромбоз. Артеріальний тромбоз - білий тромб. Прилипання тромбоцитів до ендотелію артерії. Інфаркт міокарду, інсульт, ішемія. **Венозний тромбоз** - червоний тромб. Виникає у зонах застійного кровоплину. Тромбоз глибоких вен, застійна серцева недостатність, пухлини, зони оперативних втручань.

Таблиця 5. Препарати для лікування тромбозів (Гилман А.Г.,2015.)

Представник	Клас	Дія	Ефект
Антикоагулянт парентеральний	Гепарин	Інактивація факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Антикоагулянт ентеральний	Варфарин	Пригнічення синтезу факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Протитромбоцитарні	Аспірин	Зниження агрегації тромбоцитів	Профілактика артеріальних тромбозів
Тромболітики	Стрептокіназа	Фібриноліз	Руйнування тромбів

Прямі антикоагулянти. До прямих антикоагулянтів відносяться нефракціонований гепарин та фракціоновані гепарини (нодрапарин, еноксапарин та ін.). У дітей використовують виключно нефракціонований гепарин. Гепарин - сульфатований вуглеводорід, який виробляється з бичачих легенів. Має широкий спектр молекулярної маси. Призначається інтравазально або підшкірно. Призначення потребує моніторингу АПТЧ. Неприятливі ефекти – геморагії. Антидот – протаміну сульфат (з розрахунку 0,1 мл 30% розчину на кожні 100 Од. введеного гепарину з урахуванням (для простого гепарину) періоду інактивації - 25% кожну годину з моменту введення).

Непрямі антикоагулянти. Кумарини – варфарин, дикумарол. Виробляють з листів клеверу. Структурно мають відношення до вітаміну К. Інгибують продукцію факторів згортання. Швидко всмоктуються, зв'язуються з альбуміном. Кліренс повільний – 36 год. Початок дії через 8-12 год. При передозуванні – інфузія вітаміну К.

Протитромбоцитарні препарати. Аспірин. Пригнічує циклооксигеназу (ЦОГ) - ключовий ензим, який залучається до синтезу тромбоксану А₂. Запобігає агрегації/адгезії тромбоцитів. Клінічне застосування - профілактика артеріальних тромбозів, інфаркт міокарду, інсульт, протезування клапанів, АКШ. Низькі дози (180 мг/день) - попереджає ішемічні атаки та інфаркт міокарду, 335 мг/день знижує ризик коронарного синдрому у людей старше 50 років, більше 1000 мг/добу – ефект відсутній. До більш сучасних антитромбоцитарних препаратів відносяться дипіридамомол, тиклопідин, клопідогрель, тікагрелор, прасугрель, які широко використовують для профілактики коронарних епізодів, тромбозу шунтів і ін.

Фібринолітики. До них належать стрептокіназа, урокіназа, альтеплаза рекомбінантна. Альтеплаза широко використовується для лікування гострих тромбозів (коронарних, тромбоемболія легеневої артерії, церебральних артерій).

Прокоагулянти, гемостатики. Вітамін К призначається ентерально або парентерально при дефіциті К-залежних факторів згортання. Σ -амінокапронова кислота та транексамова кислоти використовують для зменшення крововтрати при травмі та кровотечах. Терліпресин аналог вазопресину, володіє судиннозвужуючою та гемостатичною дією, не має антидіуретичного ефекту, викликає редукцію кровоплину вісцеральних органів. Ефективно зменшує крововтрату. Доза складає 200-1000 мкг внутрішньовенно крапельно.

Плазмові фактори. Рекомбінантні – VIIa, VIII, IX комплекс – використовують для лікування гемофілії, тяжких хірургічних та акушерських кровотеч. Рекомбінантний фактор VIIa призначається дозою 90 мкг/кг кожні 2

години внутрішньовенно струмінно при тяжких кровотечах, які не вдається зупинити іншими засобами. При важких кровотечах ін'єкції продовжують протягом 3-6 годин після зупинки кровотечі. Не вводити краплино!

Препарати крові

Свіжозаморожена плазма. Після відокремлення еритроцитарної маси плазму крові заморожують (свіжозаморожена плазма — СЗП) та зберігають при температурі $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Вміст однієї упаковки СЗП становить 200 - 250 мл плазми. СЗП можна зберігати протягом 1 року. Після розморожування СЗП треба використовувати протягом 6 годин. СЗП застосовують для поповнення факторів згортання крові, яких не вистачає та переливають з ціллю нівелювання дії антикоагулянтів. СЗП не варто вживати для корекції дефіциту обсягу циркулюючої крові (ОЦК). СЗП може бути причиною алергічних реакцій у сенсibiliзованих хворих.

Кріопреципітат. Концентрована суміш факторів згортання крові, яку виробляють з СЗП методом кріопреципітації, зберігають в аналогічних умовах ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$). Кріопреципітат насичений фібриногеном та фактором VIII. Готують у рідкому та сухому вигляді (у флаконах); на кожну трансфузію потрібно від 6 до 10 Од. кріопреципітату.

Тромбоцитарна маса. Тромбоцитопенія — зниження числа тромбоцитів нижче $150 \cdot 10^9/\text{л}$, однак здатність забезпечувати адекватний гемостаз зберігається до тих пір, доки їх кількість не зменшиться до $100 \cdot 10^9/\text{л}$. З іншого боку, процес гемостазу порушується при зменшенні здатності тромбоцитів до адгезії, незважаючи на те, що кількість тромбоцитів може перевищувати $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Таким чином, кількість тромбоцитів не може визначати тенденцію до кровотечі на відміну, від їх адгезивної активності. Це є основним недоліком методу визначення кількості тромбоцитів. Тривалість кровотечі характеризує здатність тромбоцитів формувати тромбоцитарну корку. Для визначення часу кровотечі нижче ліктьової ямки розміщують спеціально розроблений шаблон, по якому скальпелем наносять дві однакові насічки. Потім у надувну манжету від тонометра, накладену на плече,

нагнітають повітря до 40 мм рт.ст. (для полегшення капілярної кровотечі). Кожні 30 с. надрізи промокають фільтрувальним папером до тих пір, поки кровотеча не припиниться. Тривалість кровотечі визначається як середнє значення тривалості кровотечі з обох надрізів. Час кровотечі у нормі складає $4,5 \pm 1,5$ хв. Тривалість кровотечі збільшується, коли:

- 1) кількість тромбоцитів у циркулюючій крові менше 100×10^9 /л чи
- 2) порушена адгезивна здатність тромбоцитів

Тромбоцитарну масу (концентрат тромбоцитів) готують з цільної крові центрифугуванням та ресуспендуванням осаду тромбоцитів в невеликому обсязі плазми. В отриманому концентраті міститься близько $5,5 \times 10^9$ кров'яних пластинок, тому концентрати від декількох донорів (як правило, від 8-10) змішують та ресуспендують у 50-70 мл плазми. Тромбоцитарну масу можна зберігати близько 7 діб, але через 3 доби кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись.

Показаннями для трансфузії тромбоцитарної маси вважають:

- кількість тромбоцитів у циркулюючій крові менше 50×10^9 /л. (трансфузія не показана при кількості кров'яних пластинок, вище 50×10^9 /л, якщо немає порушення їх функцій).
- зниження функціональної активності тромбоцитів якщо тривалість кровотечі, перевищує верхню межу норми більше ніж у 2 рази.
- при порушенні функції тромбоцитів, у сполученні з іншими розладами з боку системи згортання крові, будь яке збільшення часу кровотечі.

Питання для кінцевого рівня знань

1. У новонародженого на 2 добу життя виникла шлункова кровотеча, діагностована геморагічна хвороба. Найбільш ефективним препаратом для внутрішньовенного введення є:

- A* Свіжозаморожена плазма
- B* Нативна плазма
- C* Альбумін
- D* Етамзілат

2. Хлопчик 8 років хворіє на гемофілію А, поступив у дитяче відділення з травмою лівої поперекової області, яка трапилась 5 годин. Скарги: млявість, біль у лівому боці, кров у сечі. Стан важкий, блідий, в'ялий, в аналізі сечі – макрогематурія (еритроцити. – на все поле зору). Яку терапію необхідно призначити при цьому невідкладному стані у першу чергу?

- A* Внутрішньовенно кріопреципітат
- B* Внутрішньовенно еритроцитарна маса
- C* Трансфузія однокрупної крові
- D* Внутрішньовенно відмиті еритроцити

3. Хворий К., 4 років, на гемофілію поступив в клініку зі скаргами на крововиливи в правий колінний суглоб, під шкіру грудної клітки, в м'язи на тулубі. Діагноз підтверджений результатами генеалогічного анамнезу, гематомним типом кровотечі, подовженим часом згортання венозної крові, низьким рівнем фактора VIII. Яка терапія більш ефективна?

- A* Кріопреципітат
- B* Нативна плазма
- C* Свіжа кров
- D* Антигемофільна плазма

4. У хлопчика 8 років, що хворіє на гемофілію А, виконана екстракція зуба. Через 30 хвилин лунка зуба почала кровити. Спроби зупинити кровотечу

місцевою гемостатичною терапією не принесли успіху. Який препарат з метою невідкладної допомоги доцільно ввести хворому?

- A** Кріопреципітат.
- B** Вітамін К.
- C** Еритроцитарна маса.
- D** Етамзілат.

5. Клінічно значуща тромбоцитопенія може розвинутиись, коли обсяг перелитої крові складає? 1,5-2 ОЦК (15-20 флаконів цільної крові).

- A** 1,5-2 ОЦК
- B** 0,5 ОЦК
- C** 0,75 ОЦК
- D** 1,0 ОЦК

6. Показанням до переливання тромбоцитарної маси може бути зниження функціональної активності тромбоцитів якщо тривалість кровотечі, перевищує верхню межу норми більше ніж в?

- A** 2 рази
- B** 4 рази
- C** 6 раз
- D** 8 раз

7. Мінімально необхідний рівень фVIII та фIX при проведенні порожнинних оперативних втручань повинен складати?

- A** 30%
- B** 40%
- C** 60%
- D** 80%

8. Кратність введення фVIII повинна складати?

- A** 2-3 р. на добу
- B** 1 раз на добу
- C** 4-5 раз на добу
- D** 6 та більше раз на добу при потребі

9. Через який час при зберіганні тромбоцитарної маси кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись?
- A* через 3 доби
 - B* через 1 добу
 - C* через 7 днів
 - D* через 6 діб
10. Тривалість напівперіоду біологічної активності фVIII складає?
- A* 12 г.
 - B* 6г.
 - C* 24г.
 - D* 4г.
11. Тривалість напівперіоду біологічної активності фIX складає?
- A* 17г.
 - B* 3 доби
 - C* 6г
 - D* 2 доби
12. Який з перерахованих препаратів є антидотом гепарину?
- A* протамін сульфат
 - B* тіосульфат натрію
 - C* кальцію глюконат
 - D* магнію сульфат
13. Яку дозу кріоприципітату потрібно призначити хворому на гемофілію А у день операції з приводу апендектомії?
- A* 40–50 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 20–25 од/кг через 12 г.
 - B* 10–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 5 од/кг через 12 г.
 - C* 5–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 50–60 од/кг через 12 г.
 - D* 20–30 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 10 од/кг через 12 г.
14. Доза 30% розчину протамін сульфату при застосуванні його у якості антидоту гепарину повинна складати?
- A* 0,1мл на 100 Одиниць введеного гепарину

- B** 1,0 мл на 100 Одиниць введеного гепарину
- C** 0,5 мл на 1000 Одиниць введеного гепарину
- D** 0,5 мл на 500 Одиниць введеного гепарину

15. Рекомбінантний фактор VIIa при важких кровотечах потрібно вводити?

- A** 90 мкг/кг кожні 2 години внутрішньовенно струмінно
- B** 200 мкг/кг кожні 4 години внутрішньовенно крапельно
- C** 90 мкг/кг кожні 6 годин внутрішньовенно струмінно
- D** 90 мкг/кг кожні 3 години внутрішньовенно крапельно

Відповіді на питання для кінцевого рівня знань

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A	B	C	C	A	B	D	A	B	C	D	D	C	B	A

Список рекомендованой літератури

1. Agamemnon Despopoulos, Stefan Silbernagl. Color Atlas of Physiology 5th edition, completely revised and expanded. Thieme. Stuttgart - New York. 2016.- p.100-120.
2. Физиология человека: в 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – 3-е изд. – М.: Мир, 2015. – 314 с., ил.
3. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. – М. – Спб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2010. – 448 с., ил.
4. Физиология человека: Учебник/ Под. ред. В. М. Смирнова. – М.: Медицина, 2016. – 608 с.: ил.
5. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. /Под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбанченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2016. – Т. 3.
6. T. Wajima¹, G.K. Isbister, S.B. Duffull. A Comprehensive Model for the Humoral Coagulation Network in Humans. Clinical pharmacology & Therapeutics, VOLUME 86, NUMBER 3, SEPTEMBER 2015., p. 290-298.
7. Gregory Romney and Michael Glick. An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications. J Am Dent Assoc 2015;140;567-574.
8. D. Green. Coagulation cascade. Hemodialysis International 2016; 10:S2–S4.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей ред. А. Г. Гилмана. Пер. с англ. под общей ред. к. м. н. Н. Н. Алипова. М., "Практика", 2015.-С.215-234.
10. Bauer K.A. New Anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:450-6.
11. Karthikeyan G., Eikelboom J.W., Hirsh J. New oral anticoagulants: not quite there yet. Pol Arch Med Wewn. 2016 Jan-Feb;119(1-2):53-8.
12. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 3. Под ред. А. И. Воробьёва. 3-е изд. Перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед: 2016. 416 с. С ил.

13. Andrew K. Vine. Recent advances in hemostasis and thrombosis. *RETINA, THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES*, 2015, VOLUME 29, NUMBER 1:345-8.
14. Colman et al., Identification of Two Distinct Adenosine Diphosphate Receptors in Human Platelets, *Trans. Am. Ass. Phys.* 93:305, 306 (2011)
15. *Biggs R. Macfarlane R.G.* The formation of the thromboplastin in human blood // *J. Physiol.* 2009.1:150-5.
16. Алексеева В.В., Зайцев Л.П. Соловьева В.А. Физиологические механизмы реализации гемостатических функций тромбоцитов // On line scientific @ educational Bulletin “Health and Education Millennium”, 2017. Vol. 19. No 1:90-8.
17. BCSH – Hematology Guidelines – The British Committee for... www.bcsghguidelines.com/4_haematology_guidlines.html...2016/Pdf.
18. Catalog – Clinical and Laboratory Standards institute cisi.org/wp-content/uploard/sites/14/2013/07/CLSI-2015-Catalog.pdf.
19. Collis R., Collins P.W. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70:78 –e28.
20. Третьяк Н.Н. Новые подходы к лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры в свете современных представлений о патогенезе. //Здоровье Украины. - №8(261). – 2011.- С. 44-45.
21. Марушко Ю.В., Пісоцька С.А., Бойко Н.С. Дитяча гематологія. -2013 – Київ. – 176с.
21. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. II.- 2004.- Москва. – С.191 – 232.
22. Ch.A.Lee, E.E. Bernotorn, W.K. Hoots. Textbook of Hemophilia. Second Edition. Willy Sladcell, 2017.
23. S.H. Orkin, D.E. Fisher, A.Th. Look et al. Hematology of Infancy and Childhood. Saunders Elvevier, 2016.