

2) изолированное нарушение адгезии тромбоцитов;
3) изолированное нарушение доступности и/или активности 3-го пластинчатого фактора;

4) изолированное нарушение ретракции кровяного сгустка;

Б. Тромбоцитопения

III. Дефицит фактора Виллебранда, в т. ч.:

- с телеангиоэктазией (синдром Квика),
- с нарушением доступности (активности) 3-го пластинчатого фактора (синдром Виллебранда — Юргенса),

- с тромбоцитопенией

IV. Нарушения коагуляционного гемостаза:

1) дефицит фактора свертывания крови, в т. ч.:

- дефицит фактора X или/и VII при ТАР-синдроме;

2) диспротромбинемии;

3) дисфибринемии, в т. ч.:

- с нарушением полимеризации МФ,
- с нарушением отщепления фибринопептидов,
- с повышенной аффинностью к плазмину,
- с дефектами в функциональных сайтах молекулы фактора I

V. Комбинированные нарушения в различных звеньях системы гемостаза:

1) сочетание тромбоцитарной дисфункции с нарушениями конечного этапа свертывания;

2) сочетание дефицита фактора Виллебранда с тромбоцитопатиями;

3) сочетание дефицита фактора Виллебранда с нарушением полимеризации МФ.

Приведенная классификация является проектной и включает в себя лишь превалирующие варианты сдвигов в системе гемостаза.

Таким образом, в настоящее время раскрыты многие стороны молекулярной генетики, биохимии, патогенеза и клинических особенностей течения ДФГ, включая регуляторные механизмы биосинтеза фибриногена. Остается пока не до конца изученным катаболизм белка, значение отдельного синтеза отдельных полипептидных цепей фибриногена в различных тканях. Синтез физиологически полноценного рекомбинантного фибриногена открывает перспективы применения гомогенного белка без примесей вирусов в клинической практике [31].

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 11.

© Пшеничная К.И., Шабалов Н.П., 2004

К.И. Пшеничная, Н.П. Шабалов

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Нарушения функциональной активности тромбоцитов, обуславливающие, по мнению исследователей [1—6], до 80% причин геморрагий у детей, после соответствующего обследования требуют лечения, направленного на решение двух основных задач — остановка кровотечений и предупреждение проявлений повышенной кровоточивости. В этой связи для каждого пациента должна быть разработана программа лечебных мероприятий в остром периоде и периоде клинической ремиссии. Лечебный комплекс должен включать в себя базисную терапию из гемостатических средств местного и общего действия, мембраностабилизирующих средств, витаминов, а также лечение сопутствующих заболеваний, исключение средств, ингибирующих тромбоцитарную активность и провоцирующих проявления кровоточивости, адекватную диету [7—9].

Лечение пациентов с нарушениями функциональной активности тромбоцитов, по мнению многих исследователей, включает в себя использование средств

для местной остановки и профилактики кровотечений, а также препаратов антифибринолитического, ангиопротекторного, мембраностабилизирующего действия и средств, стимулирующих внутриклеточные биоэнергетические процессы [4, 9, 10]. Регистр лекарственных средств России (2003) включает более 50 средств, рекомендуемых для остановки кровотечений микроциркуляторного типа. Кроме того, ряд лекарственных средств, не относящихся непосредственно к препаратам гемостатического действия, активно влияют на систему гемостаза и, соответственно, широко используются в практической медицине — АТФ, рибоксин, витамины, оротат калия, глутаминовая кислота и др.

Среди средств, используемых для местной остановки кровотечения, наибольшее применение нашли гемостатическая губка, тромбин, 0,025% адроксон, перекись водорода, а также средства, ингибирующие активность фибринолиза — 5% аминокaproновая кислота (АКК), 5% транексамовая кислота

(трансамча). Данные препараты могут быть использованы не только для тампонады во время кровотечения, но и в последующие дни при обработке поврежденной поверхности для профилактики повторных кровотечений. Предлагаемые отечественной фармакопеей берипласт (фибриновый клей), гелевин, желатин медицинский, оксигелокс, спонгостин используются в качестве местных гемостатических средств у детей значительно реже, по специальным показаниям (РЛС, 2003).

Препараты антифибринолитического действия, используемые у детей, помимо местного, для перорального применения, включают перечисленные выше АКК, транексамовую кислоту, а также парааминобензойную кислоту (ПАМБА, Амбен, Фармзащита НПЦ, Россия) в виде 1% раствора или в форме таблеток [4, 11]. Последняя превосходит по активности другие препараты в 3—7 раз [12]. Известно, что препараты этой группы, взаимодействуя с фибриногеном и фибрином, блокируют места их связи с плазмином, а также ингибируют активатор плазминогена, активацию фактора Хагемана, уменьшая активность кининообразова-

ния, и снижают активность системы комплемента. Агрегация тромбоцитов при этом улучшается благодаря значительному уменьшению ингибирующего действия на нее плазмина [13]. Было выявлено, что гемостатический эффект наступает после введения транексамовой кислоты значительно быстрее — через 15—30 мин, по сравнению с таковым при использовании АКК (через 50—80 мин), что позволило рекомендовать именно транексамовую кислоту, как наиболее эффективное средство из данной группы препаратов [13]. Антифибринолитические препараты выводятся почками в неизмененном виде, что диктует необходимость исключения их использования у больных с микрогематурией. В.А. Елькомов с соавт. [14] рекомендуют использовать АКК и ПАМБА у пациентов с болезнью Виллебранда при назначении им препарата DDAVP, под действием которого, по мнению авторов, происходит не только выход активных мультимеров фактора Виллебранда из тканевых депо, но и повышается активность фибринолиза за счет повышения уровня плазминогена.

Подавляющее большинство препаратов, используемых в лечении пациентов с врожденными тром-



ГП НПЦ «ФАРМЗАЩИТА» ФМБА

141400, г. Химки, Московской обл., Вашутинское шоссе, д.11.

Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства — разработчик и производитель средств фармакохимической защиты человека при экстремальных воздействиях.

АМБЕН — антифибринолитик, на порядок превышающий по эффективности эpsilon-аминокапроновую кислоту. Амбен способствует остановке различных кровотечений, он купирует кровотечения, возникающие при операциях на органах, расположенных в брюшной полости и грудной клетке. Амбен применяют при кровотечениях после удаления миндалин, зубов, при стоматологических операциях, при сильных кровотечениях из носа. Амбен может быть использован у пациентов с нарушенной свертываемостью крови (гемофилия, болезнь Верльгофа, синдром Виллебранда — Юргенса и др.), при патологических состояниях, сопровождающихся ростом фибринолитической активности крови, при геморрагических диатезах тромбоцитопенического происхождения. Амбен применяют при шоковых состояниях различного генеза, сепсисе и лейкозах.

Препарат малотоксичен, при внутривенном введении максимальная концентрация в крови наблюдается сразу после введения и сохраняется в течение 3 часов. Применение Амбена противопоказано при тромбозах, эмболиях, нарушении функции почек, беременности.

ДЕЗОКСИНАТ® (ДНК из молок осетровых рыб) — при местном применении эффективен при лечении стоматитов (в том числе вызванных химио- или рентгенотерапией), фарингитов, гингивитов, увулитов, энтероколитов.

ЛАТРАН® (ОНДАНСЕТРОН) — эффективный антиэметик III поколения, широкого спектра действия. Незаменим при химио- и рентгенорадиотерапии. Препарат обладает анксиолитической активностью, не вызывает седативного действия, нарушения координации движений, снижения работоспособности. Выпускается в дозировках как для взрослых, так и для детей старше 2 лет.

По поводу получения дополнительной информации и приобретения указанных препаратов по ценам производителя обращаться по адресу: 141400, г. Химки, Московской обл., Вашутинское шоссе, д.11.

Тел. (095) 571-20-11; тел/факс. (095) 572-46-00; E-mail: pharmg92@mtu-net.ru

боцитопатиями, обладают мембраностабилизирующими свойствами. Именно эти лекарственные средства начали применяться одними из первых в лечении геморрагического синдрома микроциркуляторного типа, в частности АТФ. Внутримышечное введение в течение 2—3 недель 1% раствора АТФ сопровождается фосфорилированием и активацией мембранных рецепторов, обеспечивающих все основные этапы участия тромбоцитов в первичном гемостазе. Одновременное применение препаратов магния (жженая магнезия, тиосульфат магния, магнерот) и кальция усиливает функцию Ca-Mg-АТФазы и увеличивает сократимость актомиозинового комплекса [1, 4, 12]. Из всех используемых препаратов кальция — глюконат, лактат, глицерофосфат, пантотенат кальция — наиболее целесообразно назначение последнего. В этом случае осуществляется не только поступление в организм кальция, как необходимого фактора агрегации тромбоцитов, активации гемокоагуляции, снижения проницаемости сосудистой стенки и освобождения медиаторов из пресинаптических окончаний [12], но и пантотеновой кислоты. Известно, что в условиях напряженного перекисного окисления, имеющего место при тромбоцитопатиях, возникает ее дефицит [4]. Кроме того, пантотеновая кислота способствует стабилизации тромбоцитарных мембран через стимуляцию выработки эндогенных глюкокортикоидов. Продолжительность использования препаратов кальция, по мнению авторов, должна составлять не менее 2—3 недель.

Карбонат лития в малых дозах (0,1—0,15 в сутки), предложенный в качестве средства, улучшающего функциональную активность тромбоцитов, оказывает мембраностабилизирующее действие, угнетая мембранную К-Na-АТФазу, аденилатциклазу и, соответственно, уменьшая действие цАМФ. Одновременно данный препарат усиливает тромбоцитопоз [15, 16]. Ограниченная продолжительность лечения в течение 5—7 дней, по мнению Л.А. Кузьминой [7], служит профилактикой его токсического действия на сердечно-сосудистую и пищеварительную системы. Существует точка зрения, что данный препарат наиболее эффективен при тромбастении, болезни Виллебранда, но и при нарушении реакций высвобождения в тромбоцитах дает положительный эффект [16]. Однако, по мнению В.Э. Миллер с соавт. [10], при других видах нарушений тромбоцитарного звена гемостаза — эссенциальной атромбии и парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях — карбонат лития может заметно понижать адгезивность тромбоцитов.

Препарат адроксон (хромадрен, адреноксил, семикарбазон) в виде 0,025% раствора, вводимого внутримышечно, обеспечивает мембраностабилизирующий эффект, взаимодействуя с α -адренорецепторами мембраны тромбоцита посредством протеина G, активируя фосфолипазу C, что индуцирует цепь реакций, приводящих к повышению уровня внутриклеточного кальция со всеми последующими

реакциями активации тромбоцитов [12]. Также указывается на то, что адроксон может сочетаться с другими гемостатическими препаратами, в том числе с одним из самых эффективных средств — этамзилатом (дицинон) [12]. В более ранних работах [4] подчеркивалось, что адроксон может применяться вместо этамзилата. Отсутствие взаимодействия адроксона с гладкомышечными структурами сосудистой стенки обеспечивает неизменное артериальное давление при использовании данного препарата. Адроксон не ингибирует фибринолиз, что позволяет назначать его при любых видах тромбоцитопатий (по 1,0—2,0 внутримышечно 2—4 раза в день курсами до 2 недель).

Одним из самых эффективных и широко применяемых средств является нестероидный синтетический препарат этамзилат (дицинон), имеющийся как для парентерального (12,5% раствор), так и энтерального использования (таблетки по 0,25). Существует и другая точка зрения — об ограниченной эффективности этамзилата [7]. Гемостатический эффект препарата обусловлен его тормозящим действием на ингибирование простаглицлинами агрегации тромбоцитов. В результате, как показано в исследованиях В.Э. Миллер с соавт. [10], отчетливо усиливается агрегационная активность тромбоцитов, что подтверждается повышением амплитуды агрегации при лабораторных исследованиях, в частности, при добавлении АДФ, тромбина и коллагена. По мнению этих исследователей, этамзилат не влияет на фибринолитическую и коагуляционную активность плазмы и несколько повышают адгезивность тромбоцитов. Активируя процессы полимеризации гиалуроновой кислоты, этамзилат укрепляет сосудистую стенку, уменьшает ее проницаемость и связанные с этим процессы экссудации и трансудации [12]. Под действием этамзилата происходят более активное образование тромбоцитов из мегакариоцитов и выход тромбоцитов из депо. Являясь нетоксичным препаратом, этамзилат выводится в неизменном виде почками через 4—6 ч после приема. Продолжительность его использования зависит от клинического эффекта. В соответствии с рекомендациями большинства авторов, этамзилат остается одним из наиболее часто назначаемых гемостатических средств.

Глютаминовая кислота, не относящаяся непосредственно к средствам с гемостатическим эффектом, обеспечивающая нормализацию обменных процессов, стимулирующая процессы окисления, имеющая свойства нейромедиатора, усиливает, как оказалось, агрегацию тромбоцитов с АДФ [17]. Она подавляет антиагрегантный эффект аденозина, и, действуя через Ca-Mg-АТФазу, приводит к повышению внутриклеточного кальция. Не являясь в прямом смысле препаратом мембраностабилизирующего действия, глютаминовая кислота может быть представлена среди препаратов данной группы, равно как и может быть отнесена к следующей группе

лекарственных средств, являющихся стимуляторами обменных процессов в тромбоцитах.

Средства, стимулирующие внутриклеточные обменные процессы в тромбоцитах, непосредственно не обладают гемостатическими свойствами, в то же время подобное воздействие на тромбоциты, безусловно, способствует наиболее полной реализации их функциональной активности, в том числе поддержанию внутриклеточных механизмов компенсации при нарушении отдельных внутриклеточных реакций [18]. Кроме того, стимулирующее влияние на ближайшее клеточное окружение, в частности на клетки сосудистого эндотелия, также определенным образом положительно влияет на активность первой фазы гемостатического процесса [19—22]. Это делает вполне обоснованным использование в лечении больных тромбоцитопатиями витаминов А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, Е, фолиевой кислоты, рутина, липоевой кислоты, орота калия. Было отмечено, что в подобных случаях дозы витаминов, в частности А, С и Р, должны в 2—3 раза превышать обычные [4, 11, 23—25]. В то же время следует иметь в виду отмеченные в более поздних работах другими исследователями особенности действия витаминов на функциональную активность тромбоцитов. Так, Бышевский А.Ш. с соавт. [26] выявили ее снижение к 8-му дню получения пациентами витаминов А, Е, С и Р. Это соответствует точке зрения Г.Н. Чумаковой и О.А. Сосниной [27], описавших угнетающее действие на функцию тромбоцитов высоких доз аскорбиновой кислоты. З.С. Баркаган [1] упоминает об ингибирующем действии витамина В₆ на функцию тромбоцитов. В то же время известно, что витамин В₆ участвует в процессах переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования, в частности глютаминовой кислоты, на положительный эффект которой при тромбоцитопатиях указывалось выше [28]. Витамин В₆, кроме того, стимулирует синтез простагландинов, что также может иметь значение для активизации тромбоцитарных функций.

Лавриченко И.А. с соавт. [29] указывают на положительный эффект витаминов группы В — В₁, В₆, В₁₂, в частности, в составе комплексной терапии у пациентов с болезнью Виллебранда и сопутствующей патологией нервной системы. А.М.Ожегов [28] также рекомендует использовать эти витамины у пациентов с нарушением функции тромбоцитов, особенно в сочетании с фолиевой кислотой. Эффективность последней, вероятнее всего, обусловлена ее участием в обмене, упоминавшихся выше ПАМБА и глютаминовой кислоты, активирующим влиянием на процессы регенерации и гемопоэза, в том числе в мегакариоцитарном ростке. Не менее целесообразным автор считает назначение рибофлавина мононуклеотида, в связи с его участием в обмене витамина В₆ и обеспечении нормального функционирования сосудистого эндотелия. Продолжительность использования витаминов группы В вызывает меньше противоречий и, по мнению большинства авторов, должна составлять 2—3 недели.

Оротат калия, рекомендуемый в лечении тромбоцитопатий, стимулирует функциональную активность тромбоцитов, являясь нестероидным стимулятором метаболических процессов, подавляя свободно-радикальные реакции и стимулируя местный синтез простагландинов [12, 28].

С 80-х годов в лечении пациентов с тромбоцитопатиями используется рибоксин — метаболит, стимулирующий внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы и тем самым повышающий функциональную активность тромбоцитов и замедляющий процессы их старения [28, 30]. Рекомендуемая продолжительность курса лечения, по данным различных авторов, составляет от 10—14 дней до 4—12 недель в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема. А.М. Ожегов [28] рекомендует также назначение рибоксина в виде внутривенных капельных введений. Использование метаболитов в комплексном лечении пациентов с тромбоцитопатиями, по наблюдениям подавляющего большинства исследователей, способствует более быстрому и эффективному купированию геморрагического синдрома.

С 1975 г. в работах Манусси с соавт. было доказано повышение содержания в крови фактора Виллебранда в ответ на введение производных антидиуретического гормона гипофиза. К настоящему времени опубликованы многочисленные результаты успешного лечения пациентов с болезнью Виллебранда препаратом десмопрессина — DDAVP при его внутривенном или эндоназальном введении [31—38]. При внутривенном введении используют дозу 0,3—0,4 мг/кг препарата в 50—200 мл физиологического раствора [39]. Эндоназально вводят 10—40 мкг (3—10 капель) в течение суток в 1—3 приема. Препарат оказывает положительный эффект при легких, среднетяжелых формах болезни Виллебранда (тип 1), при врожденных и приобретенных видах тромбоцитарных дисфункций [37, 40]. Действие препарата начинается через несколько минут от начала применения, максимальное увеличение в крови фактора Виллебранда и VIII фактора происходит через 40—60 мин, положительный эффект сохраняется в течение суток [14, 41, 42]. Это позволило рекомендовать препарат для остановки кровотечений, а также для подготовки к операциям и профилактики кровотечений — несколько раз в неделю [40].

Лечение маточных кровотечений у девочек в некоторых случаях, помимо перечисленных средств, требует использования гормональных препаратов или синтетических контрацептивов [2, 43, 44]. Непосредственно для остановки массивных кровотечений могут быть использованы свежезамороженная плазма, криопреципитат [45—50]. Концентрат тромбоцитов пациентам с тромбоцитопатиями практически не используют [47].

Разнообразные программы лечения пациентов с тромбоцитопатиями основаны на комплексном одновременном использовании нескольких лечебных средств [51—53]. В комплексном лечении, как прави-

ло, используется фитотерапия (крапива, тысячелистник, пастушья сумка, зверобой, зайцегуб, душица, водяной перец). Основными действующими компонентами при этом являются в большинстве случаев витамины С, К, В₅ (крапива), пантотеновая кислота, каротиноиды, органические кислоты, дубильные вещества. Наиболее распространенным является назначение одновременно с фитосборами препаратов кальция и магния. У некоторых детей удается осуществлять профилактику кровоточивости, ограничиваясь этими средствами. Кроме того, в лечение могут быть включены по индивидуальным показаниям любые из

перечисленных препаратов. Минимальная продолжительность курса лечения не должна быть менее 10—14 дней, что определяется сроками жизни тромбоцитов. Терапия врожденных тромбоцитопатий должна быть непрерывной, до полного прекращения проявлений повышенной кровоточивости, включая основные и профилактические курсы лечения [8, 15, 42]. Многие исследователи справедливо полагают целесообразным сезонное лечение в осеннее, зимнее и весеннее время года [4], предлагая проведение 3 курсов лечения продолжительностью по 1,5—2 месяца и интервалом 1 месяц в холодное время года.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 12.

© Коллектив авторов, 2004

А.И. Старцева, М.Ю. Щербакова, Т.В. Погода

ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра детских болезней № 1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии ФУВ, РГМУ, Москва

В последние годы отмечается высокий рост частоты остро развивающихся сердечно-сосудистых состояний, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. И в основе этих грозных состояний лежит атеросклеротическое поражение сосудов [1]. Атеросклероз (АС) — это хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением во внутренней оболочке сосуда апопротеин В-содержащих липопротеидов (ЛП) и доставляемого ими холестерина (ХС) и сопровождающееся как структурно-клеточными изменениями, так и реактивным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в артериальной стенке [2]. При эпидемиологических исследованиях было показано, что АС — это многофакториальное заболевание [3]. Описано множество факторов риска (ФР) АС, которые можно разделить на 2 большие группы — модифицируемые и немодифицируемые [4]. Среди модифицируемых ФР АС большое значение имеют дислипидемия, гомоцистемия, артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение. К немодифицируемым ФР АС относят мужской пол и наследственную предрасположенность.

Нарушения липидного обмена относятся к «большим» ФР АС, и их ключевая роль в патогенезе АС доказана многочисленными экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими данными [5]. Известно, что дислипидемия — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний обмена веществ, особенно в индустриально развитых странах [6].

Данными Фремингемского исследования, в котором проводилось длительное наблюдение за лицами без ишемической болезни сердца (ИБС) и новообразований, показано, что имеется прямая связь между уровнем общего ХС (ОХС) и как общей, так и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин моложе 50 лет [7]. К развитию дислипидемии приводит не только повышение уровня холестерина и/или триглицеридов (ТГ) в плазме крови, но и нарушение баланса между отдельными фракциями ХС [8]. По данным исследований, проведенных во Фремингеме, снижение уровня ЛП высокой плотности (ЛПВП) на 1% в течение 6 лет наблюдения за популяционной группой риск возникновения ИБС возрастает на 3—4%. Увеличение уровня ЛП низкой плотности (ЛПНП) на 1% повышает риск ИБС на 2% [9]. Из чего следует, что снижение уровня ЛПВП в сыворотке крови способствует большему атерогенному эффекту, чем повышение уровня ЛПНП. Патогенная роль гипертриглицеридемии [10, 11], высоких уровней ОХС и ХС ЛПНП в развитии АС не вызывает сомнения [9, 12, 13].

Нормальным уровнем ХС, согласно европейским рекомендациям [14], считается содержание ОХС, не превышающее 5,2 ммоль/л (200 мг/дл); 5,2—6,5 ммоль/л (200—250 мг/дл) — легкая гиперхолестеринемия; 6,5—7,8 ммоль/л (250—300 мг/дл) — умеренная; уровень ХС, превышающий 7,8 ммоль/л (более 300 мг/дл), — выраженная гиперхолестеринемия. Нормальный уровень ТГ — до 2,0 ммоль/л для мужчин и 1,5 ммоль/л для женщин. Риск развития АС возрастает при уровне ХС ЛПНП более 4,2 ммоль/л

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — 2-е изд. — М., 1988. — 528 с.
2. Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза у детей. — М., 1993. — 176 с.
3. Регистр лекарственных средств России. / Под ред. Ю.Ф. Крылова. — М., 2003.
4. Шабалов Н.П., Болотина Е.Д. // Педиатрия. — 1986. — № 7. — С. 28 — 31.
5. Colman R.W., Rao A.K. // *Am. J. of Hematology*. — 1993. — Vol. 44. — P. 139 — 144.
6. Garcia-Callejo F.J., Velert-Vila M.M., Marco-Algarra J. // *An. Esp. Pediatr.* — 1998. — Vol. 49. — P. 475 — 480.
7. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. — М., 2001. — 400 с.
8. Федорова З.Д., Ханина Т.М. // Сборник научных трудов Всерос. НИИ гематологии и трансфузиологии. — Л., 1989. — С. 29 — 31.
9. Бондаевская Н.Г. // Гематология и трансфузиология. — 1996. — № 5. — С. 32.
10. Миллер В.Э., Федоров А.В., Колесникова О.И. // Рос. конференция по детской гематологии «От науки к практике». — Санкт-Петербург, 1995. — С. 45.
11. Овчаренко Е.Ю., Кудояров Д.К., Румянцев А.Г. // 3-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Санкт-Петербург, 1996. — С. 110.
12. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. — Санкт-Петербург, 2000. — 528 с.
13. Якунина Л.Н., Петров В.Ю., Сосоков Г.И. и др. // Гематология и трансфузиология. — 1996. — № 3. — С. 40 — 41.
14. Елыкомов В.А., Цалихин А.Д., Баркаган З.С. // Гематология и трансфузиология. — 1993. — № 2. — С. 40 — 42.
15. Ермолаева Т.А., Пономаренко В.М., Головина О.Г. // Вест. РАМН. — 1996. — № 12. — С. 34 — 43.
16. Папаян Л.П., Шитикова А.С. // Гематология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Алексеева. — С. Петербург, 1998. — С. 332 — 345.
17. Гуревич В.С., Михайлова И.А., Попов Ю.Г. // Гематология и трансфузиология. — 1993. — № 2. — С. 20 — 23.
18. Ожегов А.М., Нарциссов Р.П. // Педиатрия. — 1981. — № 8. — С. 26 — 29.
19. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. // Тер. архив. 2000. — № 8. — С. 24 — 27.
20. Яковлев В.М., Семенкин А.А. и др. // Тер. архив. — 2000. — № 1. — С. 40 — 44.
21. Knofler R., Takada Y., Takada A., Weissbach G. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 416. — P. 337 — 342.
22. Wagner B., Fasching P., Schneider B. et al. // *Microvasc. Res.* 1996. — Vol. 52. — P. 183 — 187.
23. Chistolini A., Mazzuco M.G., de Sanctis V. et al. // *Haematologica*. — 1992. — Vol. 77. — P. 187—188.
24. Vianelli N., Gugliotta L., Gianni L., Mattioli M. // *Haematologica*. — 1992. — Vol. 77. — P. 923.
25. Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. // Педиатрия. — 1997. — № 4. — С. 87 — 91.
26. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Вакулин А.А. и др. // 3-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Ст.-Петербург, 1996. — С. 55.

27. Чумакова Г.Н., Соснина О.А. // 4-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Ст.-Петербург, 2000. — С. 220.
28. Ожегов А.М. // Рос. конференция по детской гематологии «От науки к практике». — Ст.-Петербург, 1995. — С. 70.
29. Лавриченко И.А., Козьякова О.А., Андреева Т.А. // Гематология и трансфузиология. — 1996. — № 5. — С. 33.
30. Руководство по гематологии. / Под ред. А.И. Воробьева. — Т. 2 — М., 1985.
31. Вознюк В.П. // 4-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Ст.-Петербург, 2000. — С. 185.
32. Гарезина О.В., Андреева Т.А., Климова Н.И. и др. // 4-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Ст.-Петербург, 2000. — С. 186.
33. Егорова Л.В., Каргин В.Д., Головина О.Г., Папаян Л.П. // 4-й Всерос. съезд гематологов и трансфузиологов. — Ст.-Петербург, 2000. — С. 189.
34. Чупрова А.В., Ефремов А.В., Стуров В.Г. и др. // Гематология и трансфузиология. — 2002. — № 1. — С. 39 — 41.
35. Demiroglu H., Barista I., Gursoy M. et al. // Eur. J. Haematol. — 1996. — Vol. 56. — P. 283 — 286.
36. Чумакова Г.Н. Роль тромбоцитарных нарушений в перинатальных расстройствах гемостаза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Ст.-Петербург, 1998.
37. Mariani G., Mannucci P.M., Cattanei M. // NATO Associated Series. 1982. — Vol. 242. — P. 342.
38. Martinez-Murillo C., Quintana-Gonzalez S., Ambriz-Fernandez R. et al. // Rev. Invest. Clin. — 1997. — Vol. 49. — P. 281 — 286.
39. Budde, Bergmann, Schavrer Y. // Sanderdruch. — 1998. — № 1. — P. 19 — 20.
40. Летаген С.Р. // Гематология и трансфузиология. — 1996. — № 5. — С. 32.
41. Шабалов Н.П. Педиатрия. — 3-е изд. — Ст.-Петербург, 2002. — С. 476.
42. Ермолаева Т.А. // Гематология и трансфузиология. — 1997. — № 4. — С. 33 — 36.
43. Chey W.D., Hasler W.Z., Bockenstedt P.Z. // Am. J. of Hematology. — 1992. — Vol. 41. — P. 276—279.
44. Norris L.A., Devitt M., Bonnar J. // Thromb. Res. — 1996. — Vol. 81. — P. 407 — 417.
45. Данилова А.В., Андожская И.В., Стерлин В.М. // Пробл. гематологии и переливания крови. — 2000. — № 2. — С. 19.
46. Зотиков Е.А., Стремоухова А.Г., Головкина Л.Л. // Пробл. гематологии и трансфузиологии. — 2000. — № 2. — С. 23—25.
47. Лебедева Е.А., Ефимова С.Ю. // Пробл. гематологии и трансфузиологии. — 2000. — № 2. — С. 27— 28.
48. Матвеев С.А., Чечеткин А.В., Бойцова М.Ю. // Пробл. гематологии и трансфузиологии. — 2000. — № 2. — С. 32.
49. Сидоркевич С.В., Калеко С.П., Вильяминов В.Н. и др. // Пробл. гематологии и трансфузиологии. — 2000. — № 2. — С. 37.
50. Тамарин И.В. // Гематология и трансфузиология. — 1995. — № 1. — С. 25 — 27.

51. Чистякова А.И., Петрова Э.М. // Педиатрия. — 1991. — № 8. — С. 70 — 73.
52. Bard J.M., Luc G., Jude B. et al. // Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 11. — P. 143 — 414.
53. Shen D., Shen L., Wang A.L. // Chung. Kuo. Chung. Hsi. I. Chieh. Ho. Tsa-Chih. — 1997. — Vol. 17. — P. 280 — 282.