

П.В. Свири^{1, 2}, Л.Е. Ларина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

² Измайловская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

Экспресс-диагностика и терапия кровотечений у детей первого полугодия жизни

Контактная информация:

Свири Павел Вячеславович, ассистент кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 105077, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48, тел.: (495) 465-60-83

Статья поступила: 17.12.2012 г., принята к печати: 24.04.2013 г.

Геморрагические состояния ассоциируются с серьезными нарушениями здоровья и повышением показателей летальности среди детей. Для спасения жизни ребенка необходимо быстрое и правильное реагирование врача, первого оказавшегося рядом с таким пациентом, а ошибки могут привести к серьезным осложнениям, в том числе к летальному исходу. В статье сформулированы методические рекомендации по диагностике и оказанию помощи детям первых месяцев жизни при развитии у них геморрагических проявлений в условиях неонатальных и грудных отделений с учетом их лабораторных и терапевтических возможностей.

Ключевые слова: гемостаз, геморрагические состояния, причины, диагностика, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (2): 41–45)

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагические состояния у детей первых месяцев жизни могут представлять серьезную проблему как для пациента, так и для врача. Опыт работы показывает, что многие специалисты, столкнувшись с геморрагическими проявлениями, склонны совершать ошибки, которые могут повлиять на качество жизни пациента, а в некоторых случаях привести к серьезным и даже фатальным последствиям. При этом мы встречаемся с проявлениями как гипер-, так и гиподиагностики и, соответственно, назначением неадекватной терапии. Очевидно, что многие тесты, позволяющие верифицировать диагноз, доступны только в специализированных лабораториях. Именно поэтому в данной статье мы попытались сформулировать методические рекомендации по диагностике и оказанию помощи детям первых месяцев жизни при развитии у них геморрагических проявлений в условиях неонатальных и грудных отделений с уче-

том их лабораторных и терапевтических возможностей. В то же время мы полагаем правильным использование современных препаратов для проведения заместительной терапии, в том числе в отделениях, не специализирующихся на лечении заболеваний крови. Поскольку статья написана в помощь педиатрам, мы не описывали диагностические и лечебные мероприятия, требующие назначения или участия гематолога.

В статье мы ограничили возраст детей первыми 6 мес, поскольку в этот период система гемостаза находится в стадии созревания. Ее функциональные характеристики могут иметь значимые отличия от системы гемостаза детей более старшего возраста. Данные о конкретных лабораторных показателях системы гемостаза имеются в справочной литературе, референсные значения для каждой возрастной группы должны представлять лабораторией. В нашей статье такая информация отсутствует.

P.V. Svirin^{1, 2}, L.E. Larina¹

¹ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

² Izmaylovo Children's Municipal Clinical Hospital of the Healthcare Department of the City of Moscow, Russian Federation

Hemorrhage Express-Diagnostics and Therapy in Children 0–6 Months of Age

Hemorrhagic conditions are associated with severe health problems and an increase in mortality rate among children. Quick and adequate reaction of a doctor who was the first to appear beside such a patient is necessary to save the child's life; mistakes may lead to severe complications, including fatal outcome. The article formulates methodological recommendations on diagnosing and rendering help to children of the first months of age with developing hemorrhagic manifestations in the environment of neonatal and newborn centers taking into account their laboratorial and therapeutic capabilities.

Key words: hemostasis, hemorrhagic conditions, causes, diagnostics, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (2): 41–45)



ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гемостаз — это функция организма, направленная, с одной стороны, на сохранение жидкого агрегатного состояния крови в неповрежденном кровеносном русле, с другой стороны — на обеспечение остановки кровотечения и предотвращение физиологически значимой кровопотери при повреждении кровеносного сосуда.

Важнейшее функциональное понятие гемостаза — гемостатический баланс (ГБ). ГБ — результат работы системы гемостаза. При нормальном ГБ выполняются основные функции, указанные в определении гемостаза. Развитие тромбозов или кровоточивости говорит о нарушении ГБ [1].

Основными компонентами системы гемостаза, взаимодействие которых обеспечивает ГБ, являются сосудистая стенка, тромбоциты и белки плазмы крови.

Нарушение ГБ может носить геморрагический, тромботический или смешанный характер. В данной статье мы остановимся на геморрагических нарушениях ГБ или геморрагических состояниях (ГС). ГС являются следствием врожденного или приобретенного нарушения одного или нескольких компонентов системы гемостаза, поэтому при выявлении признаков ГС необходимо оценить, какой или какие компоненты нарушены.

СПЕКТР ПАТОЛОГИИ

Ниже перечислены наиболее частые **причины** геморрагических нарушений у детей первого полугодия жизни.

Нарушение сосудистого гемостаза:

- гипоксические и гипоксически-травматические нарушения — возможны кровотечения из желудочно-кишечного тракта, внутрижелудочковые кровоизлияния, реже геморрагии другой локализации;
- сосудистые опухоли — возможны тромбоцитопении и гипофибриногемии;
- воспаление меккелева дивертикула — возможны кровотечения из желудочно-кишечного тракта;
- разрывы аневризмы (внутричерепные гематомы).

Нарушение тромбоцитарного гемостаза:

- неонатальные тромбоцитопении;

- тромбоцитопатии.

Нарушение плазменного гемостаза:

- геморрагическая витамин-К-зависимая коагулопатия (геморрагическая болезнь новорожденных);
- гемофилия;
- другие геморрагические коагулопатии.

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС)

Клиническая диагностика

Для клинической диагностики ГС у детей первого полугодия жизни необходимо оценить наличие хотя бы одного из двух признаков:

- несоответствие характера геморрагического проявления характеру и тяжести травмирующего воздействия;
- спонтанные геморрагические проявления.

При этом надо учитывать тот факт, что у детей первого полугодия жизни не должно быть никаких геморрагических проявлений. Травмы у них возникают только как следствие некорректного воздействия окружающих людей. Исключение составляет ранний послеродовый период. Итак, любое геморрагическое проявление у детей первого полугодия жизни должно оцениваться как наличие ГС. На этом этапе нередки ошибки интерпретации. Только в случае получения нормальных значений тестов можно предполагать, что имело место грубое обращение с ребенком. В нашей практике были случаи, когда недооценка первых геморрагических проявлений приводила к тяжелым последствиям, вплоть до гибели пациента.

Лабораторная диагностика

Клинические проявления многих геморрагических состояний сходны и за редким исключением не позволяют диагностировать форму заболевания. Для выбора терапии необходимо выполнение лабораторных тестов. Для решения большинства неотложных вопросов можно пойти двумя основными путями: использовать стандартные скрининговые тесты или использовать методики анализа из арсенала «point of care».

Скрининговые тесты

В большинстве случаев необходимо и достаточно выполнение 6 тестов [2, 3]:

1. Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ).
2. Протромбиновое время (ПВ).
3. Тромбиновое время (ТВ).
4. Концентрация фибриногена.
5. Время кровотечения (ВК).
6. Количество тромбоцитов.

Время, необходимое для выполнения этих тестов, как правило, составляет от 40 до 120 мин. В табл. 1 приведен дифференциально-диагностический алгоритм с использованием скрининговых тестов.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН) имеет сходную лабораторную картину с изолированным дефицитом факторов II, V, X. Дифференциально-диагностическим критерием ГБН может служить устойчивый эффект от применения препаратов витамина К.

Дифференцировать гемофилию А и В и дефицит факторов XI, XII по результатам скрининговых тестов нельзя. Между тем дефицит фактора XII не приводит к спонтанным геморрагическим проявлениям и представляет угрозу только при хирургическом лечении и тяжелых травмах. Дефицит фактора XI встречается, как правило, в этнической группе евреев-ашкенази. В других этнических группах он встречается спорадически, с частотой менее 1:1 000 000.

Следует учесть, что в исключительных случаях возможны сочетанные состояния.

Технологии «point of care» [4, 5]

В настоящее время разработаны методики, позволяющие быстро получить лабораторные данные, которые повлияют на принятие решение о терапии у постели больного. Эти подходы получили общее название «point of care». В настоящее время в России доступно оборудование, позволяющее в течение нескольких минут получить результаты некоторых тестов (ПВ, активированное время свертывания с применением каолина и др.), но пока нет такого прибора, который бы позволил осуществить дифференциальную диагностику всех причин кровоточивости. Тем не менее, применение имеющегося оборудования с учетом клинических проявлений (признаков удлинения времени кровотечения), количества тромбоцитов, данных о частоте тех или иных состояний, наличия семейного анамнеза заболевания может позволить предположить диагноз и провести адекватную первичную терапию. Сэкономленное технологией «point of care» время может спасти жизнь или сохранить здоровье пациента.

Помимо стандартных коагулологических тестов имеется возможность исследования тромбоэластограммы. Время получения результатов при проведении этих тестов не превышает 15 мин.

Тромбоэластограмма (ТЭГ) — один из первых методов исследования системы гемостаза. Современные тромбоэластометры позволяют анализировать ТЭГ с активацией свертывания по тем же путям, что и при исследовании



Таблица 1. Дифференциальная диагностика основных причин геморрагических состояний

Состояния	Активированное частичное тромбопластиновое время	Протром- биновое время	Тромбиновое время	Фибрино- ген	Количество тромбо- цитов	Время крово- течения
Геморрагическая болезнь новорожденных	У	У	Н	Н	Н	У (редко Н)
Гемофилия	У	Н	Н	Н	Н	Н
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	У	У	У	С	С	У
Тромбоцитопения	Н	Н	Н	Н	С [#]	У
Нарушение белково- синтетической функции печени***	У/Н	У/Н	У/Н	С/Н	Н/С	Н
Нарушения фибриногена*	Н/У	Н/У	У	С	Н	Н (редко У)
Гепарин в образце	У (редко Н)	У (редко Н)	У	Н	Н	Н
Дефицит фактора VII*	Н	У	Н	Н	Н	Н/У
Дефицит факторов V, X, II*	У	У	Н	Н	Н	Н/У
Дефицит факторов XI* и XII**	У	Н	Н	Н	Н	Н
Тромбоцитопатии*	Н	Н	Н	Н	Н или С	У
Болезнь Виллебранда	У (редко Н)	Н	Н	Н	Н (редко С)	У (редко Н)
Дефицит фактора XIII, нарушения сосудистого гемостаза	Н	Н	Н	Н	Н	Н

Примечание. * — редкие состояния (суммарная частота не превышает 1:100 000); ** — не приводит к спонтанным геморрагическим проявлениям; *** — изменения зависят от тяжести основного заболевания; при диагностике необходимо учитывать результаты исследования функциональных проб печени. # — менее $100 \times 10^9/\text{л}$. У — удлинено, С — снижено, Н — норма.

коагулограммы (АЧТВ и ПВ); анализировать состояние гемостаза с учетом действия гепарина; блокировать избыточный фибринолиз и др. Анализ ТЭГ позволяет дифференцировать коагулопатии, обусловленные снижением активности факторов свертывания внешнего и внутреннего пути, дефект тромбоцитарного звена, а также выявлять присутствие гепарина в образце и состояние гиперфибринолиза.

Интерпретацию данных тестов «point of care» необходимо проводить исходя из принципов, описанных выше (см. табл. 1).

Поскольку велика вероятность, что пациент будет нуждаться в проведении уточняющих тестов, часть полученной до начала лечения плазмы пациента необходимо заморозить при температуре не выше -30°C .

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

При поступлении в стационар пациента первого полугодия жизни, имеющего геморрагические симптомы, первым терапевтическим мероприятием должно быть введение препарата витамина К (Викасол, Конакион). Это допустимо еще до проведения диагностических мероприятий. У пациентов с дефицитом витамина К эта терапия позволит приблизить время выздоровления, а остальным просто не навредит.

При коагулопатиях основным терапевтическим мероприятием является заместительная терапия препаратами свертывания крови. В табл. 2 перечислены препараты для заместительной терапии при геморрагических коагулопатиях.

Препараты, приведенные в табл. 2, можно разделить на 2 группы:

1) неочищенные, невирус-инактивированные — криопреципитат (Крио) и свежезамороженная плазма (СЗП);

2) очищенные, вирус-инактивированные — концентраты факторов свертывания крови. Последние, в свою очередь, можно разделить на 2 группы:

- а) неактивированные препараты применяются для проведения заместительной терапии;
- б) активированные препараты применяются для проведения «шунтирующей терапии» в том случае, когда заместительная терапия по каким-либо причинам невозможна. Поскольку эти препараты обладают высокой тромбогенностью, показания к их применению строго ограничены. Для активированного препарата факторов II, VII, IX, X — это ингибиторная форма гемофилии, для фактора VII активированного — ингибиторная форма гемофилии А и В, тромбастения Гланцмана, дефицит фактора VII.

Основные принципы проведения заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови.

- В первую очередь использовать очищенные вирус-инактивированные препараты с учетом состава. Свежезамороженная плазма, как правило, малоэффективна, даже при правильном использовании.
- Вводить достаточную дозу с достаточной скоростью. Медленное введение или введение низкой дозы значительно снижает эффективность терапии.
- В случае, когда невозможна дифференциальная диагностика, например при изолированном удлинении АЧТВ, можно использовать одновременное введение нескольких препаратов, например концентраты факторов VIII и IX.
- При необходимости применения СЗП или Крио препараты размораживаются в течение 5–10 мин при температуре $38-40^\circ$. Вводятся сразу после размораживания с максимально допустимой скоростью (Крио — струйно, СЗП — струйно или капельно быстро). Вся необходимая доза свежезамороженной плазмы должна быть введена не более чем за час.



Таблица 2. Препараты для заместительной терапии при коагулопатиях

Группа препаратов	Ед. изм.	Нормальная активность	Эффективная доза (при отсутствии данных об активности)	Расчет дозы, особенности применения
Свежезамороженная плазма	мл	–	15–30 мл/кг в сут в 1–2 введения	Малозэффективный препарат
Фактор VIII (фактор VIII с фактором Виллебранда)	МЕ	50–150%	50–100 МЕ/кг разово	1 МЕ/кг увеличивает активность в крови на 1–2% (0,01–0,02 МЕ в мл)
Фактор IX	МЕ	50–150%	50–100 МЕ/кг разово	1 МЕ/кг увеличивает активность в крови на 1% (0,01 МЕ в мл)
Факторы IX, II, VII, X	МЕ	50–150%	50–100 МЕ/кг разово	1 МЕ/кг увеличивает активность в крови на 1% (0,01 МЕ в мл)
Факторы IX, II, VII, X (активированный препарат)	МЕ		50–100 МЕ/кг разово	«Шунтирующий» ТРОМБОГЕННЫЙ препарат! По строгим показаниям (ингибиторная форма гемофилии А)
Фактор VII	МЕ	50–150%	50–100 МЕ/кг разово	1 МЕ/кг увеличивает активность в крови на 1% (0,01 МЕ в мл)
Фактор VII (активированный препарат)	мкг		90–120 мкг /кг 1 раз в 2–4 ч или 270 мкг/кг 1 раз в 8–12 ч	«Шунтирующий» ТРОМБОГЕННЫЙ препарат! По строгим показаниям
Криопреципитат (фибриноген, факторы VIII, XIII)	Доза		1 доза/10 кг разово	

Сочетанное удлинение АЧТВ и ПВ при нормальных показателях ТВ, фибриногена. Часто сопровождается удлинением времени кровотечения. Наиболее вероятный диагноз — геморрагическая болезнь новорожденных. В последние годы чаще всего мы сталкиваемся с проявлениями ГБН у детей в возрасте около 1 месяца. В подавляющем большинстве страдают дети, находящиеся только на естественном вскармливании. Основные проявления — синяки; кровотечение из мест забора крови, инъекций, со слизистых оболочек; внутричерепные кровоизлияния. Последние протекают гораздо тяжелее большинства других коагулопатий. Смертность от внутричерепных кровоизлияний составляет около 40%; выжившие часто страдают от тяжелого неврологического дефицита, поэтому чрезвычайно важно оказать гемостатическую помощь как можно быстрее.

Витамин К необходимо ввести внутримышечно, внутривенно или перорально как можно быстрее. Разовая доза препарата Викасол составляет 4 мг (возможно назначение 1/4 таблетки или 0,2–0,4 мл раствора), разовая доза препарата Конакион — 1 мг.

Показаниями к проведению заместительной терапии препаратами крови являются:

- кровотечение или кровоизлияние (в том числе подозрение на кровоизлияние);
- предстоящая инвазивная манипуляция или операция;
- судороги;
- немотивированное или выраженное беспокойство ребенка;
- тяжесть состояния из-за интеркуррентного заболевания.

Оптимальным препаратом для заместительной терапии является концентрат факторов протромбинового комплекса неактивированный. Разовая доза — 50–10 МЕ/кг. Как правило, однократное введение препарата вместе с витамином К позволяет добиться выздоровления.

Контроль гемостаза проводится через 15–30 мин после введения препаратов крови с оценкой и коррекцией терапии. При нормализации гемостаза — повторный контроль через 12–24 ч.

Если достаточная доза концентрата факторов протромбинового комплекса не приводит к адекватному лабораторному эффекту, вероятно, у пациента синдром потребления в связи с ДВС, гемангиомами, кровотечением, инфекцией. Сходная лабораторная и клиническая картина возможна при заболеваниях печени.

Повторное удлинение АЧТВ и ПВ через 12–24 ч до показателей ниже возрастной нормы свидетельствует либо о сохраняющемся дефиците витамина К, либо о наследственном дефиците одного из факторов свертывания — II, V, X. При дефиците фактора V введение препаратов факторов протромбинового комплекса может быть неэффективно и потребуются свежзамороженная плазма в дозе 10–20 мл/кг.

Для дифференциальной диагностики необходимо исследование активности факторов протромбинового комплекса из образца крови, взятого до начала проведения заместительной терапии (как указывалось выше).

При диагностике наследственного дефицита длительность и дозы препаратов для проведения заместительной терапии подбираются гематологом. Все пациенты, перенесшие дефицит факторов протромбинового комплекса, должны повторно консультироваться и обследоваться гематологом в возрасте после 6–12 мес.

Изолированное удлинение АЧТВ. При наличии геморрагических проявлений наиболее вероятным диагнозом является гемофилия А (заболеваемость 1:10 000 новорожденных мальчиков), реже гемофилия В (1:80 000 новорожденных мальчиков). Девочки страдают гемофилией чрезвычайно редко, пациенты с дефицитом фактора XI также встречаются в исключительных случаях. Дифференцировать гемофилию А (недостаточность VIII фактора свертывания крови) от гемофилии В (недостаточность IX фактора свертывания крови) возможно при анализе активности этих факторов в образце, взятом до начала заместительной терапии.

Для проведения гемостатической терапии показано внутривенное введение концентрата фактора VIII или IX. При отсутствии информации о типе гемофилии возможно сочетанное введение этих препаратов. Доза каждого из них на одно введение составляет 50–100 МЕ/кг. Через 15–30 мин после введения необходимо повторить тест



АЧТВ: при правильном проведении заместительной терапии АЧТВ нормализуется.

Показания для заместительной терапии:

- кровотечение или кровоизлияние;
- предстоящее оперативное лечение или инвазивная процедура;
- неврологические проявления, в том числе судороги, немотивированное или сильное беспокойство.

При нормальном лабораторном ответе на проведение заместительной терапии повторное введение может потребоваться через 12–24 ч. Сохранение удлиненного АЧТВ, скорее всего, связано с дефицитом факторов XI и XII. Коррекция их дефицита проводится свежемороженой плазмой в дозе 10–30 мл/кг. Выявление изолированного удлиненного АЧТВ требует немедленной консультации гематолога для решения вопроса о диагнозе и подборе терапии.

Удлинение АЧТВ в сочетании с удлинением ВК.

Наиболее вероятный диагноз — болезнь Виллебранда. Заместительная терапия проводится по тем же показаниям, что и при гемофилии. Используются препараты фактора VIII, содержащие фактор Виллебранда. Дозы и кратность аналогичны таковым при гемофилии.

Сочетанное удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, снижение фибриногена. Развивается при нескольких состояниях. Нарушение белково-синтетической функции печени, как правило, не приводит к снижению уровня тромбоцитов. Это позволяет дифференцировать такое состояние от ДВС и других синдромов потребления, при которых уровень тромбоцитов снижается.

В ряде случаев нарушение белково-синтетической функции печени трудно дифференцировать с наследственным дефицитом фибриногена. Проблема в том, что значительное снижение фибриногена делает невозможным определение ТВ, АЧТВ и ПВ. Для проведения дифференциального диагноза необходимо исследование активности факторов свертывания крови в образце, взятом до проведения заместительной терапии.

Дополнительную диагностическую информацию могут предоставить лабораторные данные и клинические проявления. Нарушение белково-синтетической функции печени редко сопровождается выраженными геморрагическими симптомами, тогда как гипофибриногенемия может проявляться длительным кровотечением из пупочной ранки и других ран, склонностью к образованию синяков и гематом, кровотечениями из мест инъекций и забора крови.

Заместительная терапия при этих состояниях требует комплексного подхода. При ДВС используется только свежемороженая плазма. Суточная доза — 15–30 мл/кг в 1–3 приема. Крио и концентраты факторов свертывания крови используются только в ситуациях, когда прогноз для жизни пациента определяется только наличием кровотечения. В этой ситуации допускается использование Кристо, концентрата факторов протромбинового комплекса. При недостаточной их эффективности для спасения жизни возможно применение активированных препара-

тов. Следует учесть, что применение прокоагулянтов при ДВС усиливает полиорганную недостаточность.

Помимо СЗП показано введение гепарина в профилактических дозах — 50–150 ед/кг в сут в виде непрерывной инфузии, реологическая и этиотропная терапия.

При геморрагических проявлениях у новорожденных с дефицитом фибриногена, сочетанным удлинением АЧТВ, ПВ, ТВ и снижением фибриногена показано проведение терапии Кристо в дозе 5–10 мл/кг под контролем скрининговых тестов. После нормализации уровня фибриногена при сохраняющемся гемосиндроме возможно введение концентрата факторов протромбинового комплекса. Использование активированных препаратов у пациентов с нарушением функции печени опасно, поскольку у детей первого полугодия жизни часто снижены не только прокоагулянты, но и ингибиторы свертывания крови, что значительно повышает риск тромбоза.

Решение вопроса о точном диагнозе, длительности и дозах заместительной терапии требует участия гематолога.

Изолированное удлинение ПВ свидетельствует о дефиците активности фактора VII свертывания крови. Геморрагические проявления при этом состоянии редко развиваются до 1 года жизни. Заместительная терапия проводится неактивированным фактором VII или концентратом факторов протромбинового комплекса в разовой дозе 30–100 МЕ/кг. Кратность введения — 1–3 раза в сут. Возможно применение эптакога альфа активированного (активированного рекомбинантного фактора VII) в разовой дозе 30 мкг/кг. Выявление таких пациентов требует срочной консультации гематолога.

Изолированное снижение уровня тромбоцитов.

Неонатальные тромбоцитопении — одна из частых и опасных причин развития геморрагических проявлений. Тромбоцитопении в периоде новорожденности и развивающиеся в первые 6 мес жизни бывают иммунной и неиммунной этиологии. Для проведения диагностики и выбора тактики терапии необходима срочная консультация гематолога.

Выявление неонатальной тромбоцитопении требует проведения неотложных мероприятий, направленных на профилактику внутричерепных кровоизлияний и других угрожающих кровотечений. Необходимо внутривенное введение иммуноглобулина G в разовой дозе 1 г/кг. Курсовая терапевтическая доза — 2–3 г/кг.

Заместительная терапия концентратом тромбоцитов показана только при развитии угрожающих кровотечений при неиммунной тромбоцитопении. Одна доза концентрата тромбоцитов вводится внутривенно капельно с учетом того, что причиной тромбоцитопении может быть групповой или резус-конфликт. Условия хранения и введения препарата требуют постоянного его перемешивания.

Таким образом, анализ клинических проявлений и результатов скрининговых тестов позволит оказать неотложную помощь ребенку первого полугодия жизни при геморрагических состояниях до консультации гематолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгов В.В., Свириной П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: ООО «Издательство «Трида». 2005.
2. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. Пер. с англ. Москва: Айр-Арт. 2004.
3. Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Clowes A., George J.N. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 4th edit. Philadelphia. USA. 2001.

4. Kitchen D.P., Kitchen S. et al. Point of Care INR testing devices: performance of the Roche CoaguChek XS and XS Plus in the UK NEQAS BC external quality assessment programme for healthcare professionals: four years' experience. *J Clin Pathol.* 2012; 65 (12): 1119–23.
5. Weber C.F., Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 (20): 369–75.