

УДК 616.517:616-005.1-08

Псориаз и гемостаз

А.Р. ГАЗИЕВ, В.Н. ОСЛОПОВ, Б.А. ШАМОВ, И.К. МИНУЛЛИН, Ф.Г. САФИНА, О.В. ЕГОРОВА, Х.М. ВАХИТОВ, Д.Н. ЧУГУНОВА, О.Н. АНДРИАНОВА

Казанский государственный медицинский университет
Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер, г. Казань

Газиев Айрат Рифович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
пропедевтики внутренних болезней
420101, г. Казань, а/я 98
тел. (843) 290-43-40, e-mail: ayrat2003@mail.ru

Нарушения системы гемостаза при псориазе характеризуются гиперкоагуляцией, резким снижением активности системы естественных антикоагулянтов и угнетением системы фибринолиза. Возникающие в результате изменения соответствуют I стадии ДВС-синдрома, что ведет к появлению тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, к нарушению работы отдельных органов и систем, что значительно отягощает состояние больных. Важная роль, которую играют нарушения в системе гемостаза при псориазе, делает необходимым мониторинг за показателями этой системы.

Ключевые слова: псориаз, гемостаз, фибринолиз, ДВС-синдром.

Psoriasis and hemostasis

A.R. GAZIEV, V.N. OSLOPOV, B.A. SHAMOV, I.K. MINULLIN, F.G. SAFINA, O.V. EGOROVA, H.M. VAHITOV, D.N. CHUGUNOVA, O.N. ANDRIANOVA

Kazan State Medical University
Republican Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Kazan

Violations of the hemostatic system in psoriasis are characterized by hypercoagulability, a sharp decrease in the activity of natural anticoagulants and inhibition of fibrinolysis. The resulting changes are consistent with stage I, disseminated intravascular coagulation, which leads to the appearance of blood clots in the microvasculature and, as a consequence, to a violation of individual organs and systems, which greatly aggravates the condition of patients. The important role played by hemostatic disorders in psoriasis, making it necessary to monitor the performance of the system.

Key words: psoriasis, hemostasis, fibrinolysis, DVC-syndrome.

Псориаз — хроническое, рецидивирующее, генетически обусловленное, мультифакторное заболевание с ярко выраженными кожными симптомами, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, возникающее под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [1, 2].

Псориаз представляет собой хронический рецидивирующий дерматоз, распространенность которого в популяции составляет 0,1-7% [3, 4, 5]. В последние годы отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелых форм дерматоза, рефрактерных к терапии. Поражая кожные покровы, опорно-двигательный аппарат, дерматоз оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, что определяет не только медицин-

скую, но и социальную значимость данной проблемы [6, 7]. Высокая частота псориаза, неуклонный рост заболеваемости, особенно его тяжелых форм, существенное снижение качества жизни у большинства больных, развитие у них психологических и социальных проблем — все это придает вопросам изучения участия разнообразных системных нарушений и терапии данного дерматоза большую актуальность [8].

Агрегатное состояние циркулирующей крови, имеющее исключительное значение для функционирования аппарата кровообращения и жизнедеятельности организма в целом, контролируется системой гемостаза и реологическими свойствами крови. Гемостаз определяется состоянием и реактивностью стенок кровеносных сосудов, достаточным содержанием тромбоцитов в крови и их функциональной полноценностью, со-



стоянием свертывающей и фибринолитической систем крови. Различают два основных механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) и коагуляционный.

Одним из основных патологических изменений кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер и сопровождающийся нарушением их дифференцировки [9]. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками — Т-лимфоцитами, нейтрофилами [10].

Мультифакториальность проявляется прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, сочетающейся с системным пролиферативно-деструктивным васкулитом, что является источником висцеральной патологии при этом заболевании [9].

В патологических условиях, при воздействии индукторов (замедление кровотока, катехоламины, коллаген, комплексы «антиген — антитело», гиперлипидемия, нарушение целостности эндотелия и др.) резко возрастает агрегационная функция тромбоцитов, в результате чего образуется тромбоксан А2, обладающий мощным проагрегантным и вазоконстриктивным действием [11, 12]. Тромбоцитарные агрегаты могут повреждать сосудистый эндотелий, проникать в интиму и вести направленную доставку липопротеидов низкой плотности в сосудистую стенку, способствуя липоидозу и развитию атеросклероза, т.е. в условиях патологии тромбоциты могут выступать в качестве патогенных факторов, ухудшая процессы микроциркуляции и ускоряя атерогенез [13, 14].

В патологический процесс при псориазе вовлечены нервная и сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, мочевыделительная система, опорно-двигательный аппарат [1, 15, 18, 19]. Отмечено, что у больных экссудативным и пустулезным псориазом наблюдается выраженная соматическая отягощенность [15].

В настоящее время артериальная гипертензия и атеросклероз являются ведущими в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и развитии осложнений у лиц трудоспособного возраста, нанося серьезный медико-социальный и экономический ущерб обществу [20]. Уже на ранних этапах развития псориазического процесса выявляются определенные отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы — тахи- и брадикардия, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке, смещение границ сердца за счет гипертрофии и дилатации желудочков [1]. Показано, что сердечно-сосудистые нарушения при псориазе проявляются миокардиодистрофией, миокардиофиброзом, неревматическим миокардитом, пороками митрального клапана без нарушения системного кровообращения [1].

При электрокардиографическом исследовании у части пациентов определяются отклонения электрической оси сердца, мерцательная аритмия, гипертрофия желудочков, признаки гипоксии миокарда. У больных псориазом нередко отмечают ухудшение венозного кровообращения и снижение сократительных свойств миокарда, которые, возможно, связаны с нарушениями липидного обмена и ранним развитием атеросклеротического процесса [21]. Установлена зависимость между изменениями в сердечно-сосудистой системе и тяжестью течения дерматоза, что, вероятно, связано с увеличением кровотока через расширенные кровеносные сосуды кожи [21].

В процессе воспаления в коже и гиперпролиферации кератиноцитов принимают участие дендритные и антигенпрезентирующие клетки, активирующие систему Т-лимфоцитов, с последующим запуском провоспалительных реакций [22]. Возникающий при псориазе цито-

киновый каскад реакций, избыток хемокинов, продуктов ПОЛ, среднемoleкулярных пептидов, факторов роста сопровождают и хронизируют иммунопатологический процесс в дерме, с одновременным патологическим действием на органы и системы [23, 24] включая систему гемостаза [25]. В литературе встречаются сообщения о повышении фибринопептидов А и В, снижении антиплазмина, протеина С, плазминогена, у больных псориазом по сравнению с группой здоровых доноров. Изменение уровней фибриногена и антитромбина III (АТ III) в проведенных исследованиях не выявлено.

Другие авторы указывают на развитие у пациентов гиперкоагуляции, сопровождающейся снижением АТ III, повышением уровня гомоцистеинемии при нормальных величинах протеина С и протеина S [25]. В исследованиях системы гемостаза у больных торпидным вульгарным распространенным псориазом выявлена склонность к гипокоагуляции на фоне снижения функции противосвертывающей системы, сниженного фибринолиза, тромбоцитопении, гипофибриногемии, а также усиление спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов у половины обследованных пациентов [26].

Проведенные исследования у молодых пациентов с псориазическими поражениями (PASI 13±7) показывают, что причиной коагулопатии, сопровождающей системное воспаление при псориазе, является вовлечение гемостатических и коагуляционных механизмов, которые усиливают риск развития тромбоза, кардиоваскулярной патологии, особенно у пациентов, недостаточно реагирующих на проведенное лечение и поэтому нуждающихся в продлении сроков госпитализации и дальнейшем наблюдении системы гемостаза [25].

Была выявлена зависимость нарушений гемостаза от клинического течения этого дерматоза [27], у больных с часто рецидивирующим течением заболевания наблюдались наиболее выраженные изменения, связанные с повышением коагуляционного потенциала и соответственно с повышенным тромбообразованием. Авторами показано, что традиционная стационарная гемореологическая и метаболическая терапия оказывает частичный клинический эффект (PASI-ответ <50%) и не снижает гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови, что указывает на целесообразность проведения у этих больных гемостазиологической коррекции лекарственными средствами.

А.Р. Мирсаевым (2007) были выявлены признаки повышенной коагулирующей активности крови. В стадии обострения заболевания обнаружены однотипные изменения, характеризующиеся выраженной гиперкоагуляцией — повышением уровней фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, протромбинового индекса, уменьшением тромбинового времени и угнетением фибринолитической активности, что, по мнению автора, свидетельствует о хронической форме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При этом выявленные закономерности нарушения параметров гемостаза сохранились на всем протяжении стационарного лечения — проводимая стандартная терапия не приводила к нормализации показателей. Автором делается вывод о необходимости изучения показателей свертывающей системы крови и коррекции выявленных нарушений у больных псориазом.

По результатам анализа литературы и собственных иммунологических исследований С.С. Цыганок (2004) делает вывод о наличии у больных псориазом иммунодефицитного состояния, характеризующегося дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, дисбалансом иммуноглобулинов различных классов [29]. Авторами установлена корреляция между сниженным коэффициентом соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток и тяжестью псориазического процесса.



Установлено, что изменения в иммунной системе при псориазе характеризуются стадийностью, коррелирующей с тяжестью и длительностью течения болезни. Крайняя степень выраженности иммунодефицитного состояния наблюдается у лиц с псориазической эритродермией и артритом. У больных с бессимптомной бактериемией НСТ-тест повышается на 23%, а при септических состояниях на 40% и более; цитологический показатель активности клеток (ЦПА-тест) повышается на 50-70%. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных псориазом септического состояния бактериального генеза [30].

Проведенное исследование состояния гемостаза у больных псориазом выявило повышенную активность коагуляционного звена, обусловленную увеличением концентрации фибриногена и усилением активности антиплазминов. Гиперкоагуляция характеризуется внутрисосудистой активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза, появлением в циркуляции тромбина, вызывающего протеолитическое расщепление фибриногена с последующим образованием фибрин-мономера и продуктов деградации фибрина. В сосудах начинают образовываться микроскопические тромбоцитарно-фибриновые микротромбы, что соответствует I стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и это характерно для хронического воспалительного процесса.

Степень и характер изменений зависели от тяжести и клинического течения псориаза. На высоте клинических проявлений наблюдалась выраженная активация противосвертывающей системы. Об этом свидетельствовали: увеличение продуктов деградации фибрина, снижение активности антиплазминов, удлинение тромбинового времени и повышение уровня свободного гепарина. Сохранение высоких уровней НСТ и ЦПА-тестов после лечения, сочетающихся с лейкоцитозом, лейкоцитарным сдвигом влево, снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, моноцитозом, повышенной СОЭ, увеличенной активностью коагуляционного звена гемостаза подтверждает концепцию формирования хронического септического состояния с участием аутоиммунного конфликта псориазической болезни. Выявленные нарушения иммунного статуса при различных формах и длительности псориазической болезни свидетельствуют о наличии иммунодефицитного состояния, характеризующегося дефектом как Т- , так и В-звена иммунитета, что обуславливает снижение резистентности организма к инфекционным агентам и частое развитие септических осложнений при тяжелых формах псориаза.

В работе по изучению состояния гемостаза у больных с прогрессирующей стадией распространенного псориаза и оценки динамики показателей на фоне традиционной терапии и при включении в комплекс методов эфферентной и квантовой медицины [31] показано, что включение методов эфферентной и квантовой медицины в комплекс лечения заболевания способствует коррекции некоторых показателей гемостаза.

Были исследованы процессы липопероксидации в тромбоцитах и система гемостаза у больных псориазом с применением факторного анализа [32]. Связи между тяжестью заболевания и отдельными характеристиками различаются и имеют преимущественно нелинейный характер. Наиболее устойчивой факторной структурой для всех групп до лечения является комплекс переменных, отражающих активность липопероксидации в тромбоцитах. Между этими переменными имеется положительная корреляция. Сделан вывод, что такого рода зависимости свидетельствуют о существовании в исследуемых системах процессов адаптации, компенсации или декомпенсации в ходе развития псориаза и усиления его тяжести. С другой стороны, они указывают на то,

что различные клинические группы больных псориазом отличаются не только по тяжести патологического процесса, но и по патогенетическим механизмам развития патологии.

С.А. Усовой (2004) проведена комплексная клинко-патогенетическая оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных различными формами псориаза [33]. Было показано, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза широко распространены у больных псориазической болезнью и составляют 77,5% от числа всех обследованных; при этом у 26,8% пациентов имеются значительные гемостазиологические расстройства, а у 22,5% больных отсутствуют лабораторные проявления гемостазиологических нарушений. Наибольшие изменения показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза отмечаются у больных эксудативной формой дерматоза, они также характерны для лиц с прогрессирующей стадией заболевания, с каплевидным псориазом и пациентов с выраженными воспалительными изменениями в очагах псориаза (индекс PASI > 20 баллов).

Изменения агрегации, обнаруженные при ограниченном псориазе, свидетельствуют о латентном течении гемостазиологических нарушений, поэтому локальные проявления заболевания следует считать частью общего патологического процесса; традиционно применяемое при этой форме заболевания местное лечение не оказывает системного действия и поэтому не корректирует сосудистые нарушения.

Итак, ведущим патогенетическим факторами формирования системных сосудистых изменений при псориазе является дисфункция сосудистого эндотелия и тромбоцитарная гиперагрегация. Группой риска по формированию сосудистой патологии (васкулитов) являются больные с выраженными нарушениями всех показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вне зависимости от формы псориаза, а полная оценка риска развития висцеральной патологии может проводиться только на основании детального клинического обследования, дополненного результатами лабораторных тестов. Выявленные механизмы формирования гемостазиологических нарушений при псориазе определяют необходимость расширенного обследования сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов и проведения дополнительной гемостаз-корректирующей терапии в случае выявления изменений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Современные диагностические методы малочувствительны к активации свертывания при псориазе, так как в основном направлены на выявление гипокоагуляции и проводятся в условиях максимальной активации свертывания, поэтому могут не регистрировать гиперкоагуляцию в системе гемостаза у этих больных. О гиперкоагуляции и тромбообразовании свидетельствует повышение концентрации в плазме крови Д-димера, однако этот тест неспецифичен и отражает уже состоявшееся тромбообразование. Широко известные и давно применяемые методы (тромбоэластография (ТЭГ) и тест генерации тромбина) выявляют замедление фазы активации свертывания с последующей нормальной, чаще с ускоренной фазой распространения процесса. Эти данные не позволяют сделать однозначный вывод о возможности использования глобальных тестов для мониторинга системы гемостаза при псориазе.

Инновационный тест пространственного роста сгустка основан на принципе видеомикроскопического наблюдения за ростом фибринового сгустка в плазме после активации свертывания иммобилизованным на поверхности тканевым фактором. Этот метод моделирует условия протекания процесса свертывания *in vivo*, т.к. отражает как биохимические реакции каскада свертывания, так и



процессы диффузии (один из основных эффектов — выявление рисков тромбообразования на ранних стадиях — до клинических проявлений). Данный тест ранее использовался при изучении нарушений свертывания при гемофилиях А и В и других врожденных и приобретенных дефицитах факторов свертывания [35, 34]. Кроме того, он оказался чувствительным к прокагулянтным изменениям в плазме, вызванным добавлением тромбоцитарных микровезикул, рекомбинантного активированного фактора VII и аптамера антагониста ингибитора пути тканевого фактора [36].

Эти результаты позволяют предполагать, что тест простатического роста сгустка может быть чувствителен к изменениям гемостаза, возникающим при псориазе. Однако данные о применении данного метода для диагностики нарушений системы гемостаза у больных псориазом отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Довжанский С.И. Псориаз или псориагическая болезнь. В 2 ч. / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. — 272 с.
2. Казанцева И.А. Апоптоз и его роль в патологии кожи / И.А. Казанцева // Рос. журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 4. — С. 17—22.
3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф Р. и др. Дерматология. Атлас-справочник. — М.: Практика, 1999. — 1248 с.
4. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей в 4 т. — Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1995. — С. 179—230.
5. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Алиев Ф.А. и др. Клинические рекомендации. Дерматовенерология-2006. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 320 с.
6. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Современная иммунотропная терапия рефрактерных дерматозов. — Тверь: Триада, 2004. — 84 с.
7. Gelfand J.M., Feldman S.R., Stem R.S., Thomas J., Rolstad T., Margolis D.J. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — Vol. 51 (5). — P. 704—708.
8. Хобейш М.М. Лечение псориаза: преимущества современной наружной терапии // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Избранные доклады по проблеме псориаза. — 2005. — С. 6—9.
9. Лыкова С.Г. Дерматология. Интегральный подход к вопросам патогенеза псориаза / С.Г. Лыкова, О. Немчинова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. — 2001. — № 1. — С. 7—9.
10. Baker B.S. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system / B.S. Baker. — Imperial College Press, 2000.
11. Blackburn G.F., Shah H.P., Kenten J.H. et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assay for clinical diagnostics // Clin. Chem. — 1991. — № 37. — P. 1534—1539.
12. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65—71.
13. Bautista A.P., Schuler A., Spolarics Z., Spitzer J.J. Tumor necrosis factor alpha stimulates superoxide anion generation by perfused rat liver and Kupffer cells // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 261. — P. 891—895.
14. Ignarro L.J. et al. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 84. — P. 9265—9269.
15. Панасюк Н.Н. Поражение почек при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Панасюк. — М., 1990. — 16 с.
16. Милевская С.Г. Псориагический артрит / С.Г. Милевская, П.Н. Нестерев. — Томск, 1997. — 208 с.
17. Короткий Н.Г. Псориаз как следствие включения бета-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) / Н.Г. Короткий, М.Ю. Песляк // Вестник дерматологии и венерологии. — 2005. — № 1. — С. 9—19.
18. Lefer D.J. A comparison of vascular biologic actions of carbon monoxide and nitric oxide / D.J. Lefer [et al.] // Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacol. — 2001. — Vol. 15 (9). — P. 617—622.
19. Цыганок С.С. Цереброкардиальные нарушения и их коррекция у больных псориазом / С.С. Цыганок // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 2. — С. 27—30.
20. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 736 с.: ил.
21. Nickoloff B.J. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities / B.J. Nickoloff, F.O. Nestle // The Journal of Clinical Investigation. — 2004. — Vol. 113 (12). — P. 1664—1675.
22. Козина Ю.В. Вариабельность систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза при прогрессирующей стадии псориаза / Ю.В. Козина // Достижения фундам., клин. медицины и фармации: материалы 63 науч. сессии ун-та, 26—27 марта 2008 г. — Витебск, ВГМУ. — С. 114—116.
23. Inflammation and Hypercoagulable State in Adult Psoriatic Men / O. Karabudak [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 2008. — Vol. 88. — P. 337—340.
24. Абрамкина М.М. Варианты коррекции гемореологических и гемостатических нарушений у больных торпидно протекающим псориазом / М.М. Абрамкина // Совещание проблем. науч. кожно-венеролог. центра Минздрава РФ: тезисы совещания. — Уфа, 1989. — С. 66—67.
25. Адаскевич В.П., Козина Ю.В. Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 105.
26. Мирсаева А.Р. Закономерности нарушения системы гемостаза у больных псориазом // Актуальные вопросы современной биохимии. — 2007. — С. 129—131.
27. Цыганок С.С., Парохонский А.П. Механизмы развития хронического состояния при псориазе. // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 1. — С. 91.
28. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Ueda E., Masuda K., Kishimoto S. Elevated platelet activation in patients with atopic dermatitis and psoriasis: increased plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 // Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology. — 2008. — Vol. 57 (4). — P. 391—396.
29. Байтяков В.В. Влияние методов эфферентной и квантовой медицины на показатели коагулограммы у больных псориазом // Вятский медицинский вестник. — 2009. — № 1. — С. 92.
30. Кунгуров Н.В., Камиллов Ф.Х., Капулер О.М. Факторный анализ в оценке результатов исследования процессов липопероксидации в тромбоцитах и системы гемостаза у больных псориазом // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2010. — № 5. — С. 47—52.
31. Усова С.А. Клинико-патогенетическая оценка нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различных формах псориаза. // Автореферат на соискание уч. степ. канд. мед. наук. — 2004. — 105 с.
32. Копылов К.Г., Баландина А.Н., Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Запарий А.П., Атауллаханов Ф.И., Плющ О.П. // Материалы VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — М., 2013. — С. 161—162.
33. Ovanesov M. V., Krasotkina J.V., Ul'yanova L.I., Abushinova K.V., Plyushch O.P., Domogatskii S. P., Vorob'ev A.I., Ataulkhanov F.I. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1572 (1). — P. 45—57.
34. Шутов С.А., Караюлян С.Р., Буланов А.Ю., Соркина О.М., Баландина А.Н., Васильев С.А. Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2012. — № 11 (3). — С. 9—15.

WWW.PMARCHIVE.RU
САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»