

© К.И. Пшеничная¹,
О.Г. Головина²,
Е.В.Люгаев¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
²«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, Санкт-Петербург

Резюме. Нарушения содержания в крови и активности фактора Виллебранда могут носить врождённый или приобретенный характер – при заболеваниях различной природы. Приобретенные нарушения фактора Виллебранда или приобретенный синдром Виллебранда (ПСВ) у детей описан в единичных исследованиях. В настоящей работе приводятся данные о клинических проявлениях и динамике геморрагического синдрома у 30 детей с ПСВ в возрасте от 1 года 1 мес. до 18 лет, страдающих различными видами патологии. Аналогичный анализ клиники и динамики проявлений кровоточивости проведен у 33 детей с болезнью Виллебранда. Установлено, что клинические проявления кровоточивости микроциркуляторного типа у детей обеих групп аналогичны, но у детей с ПСВ выявлено преобладающее ограниченное число геморрагических симптомов, отличающихся меньшей продолжительностью и интенсивностью, и отсутствие гематомного компонента геморрагического синдрома. В отдалённые сроки, на фоне положительной динамики основного заболевания рецидивы геморрагического синдрома прекращаются, в отличие от пациентов с болезнью Виллебранда.

Ключевые слова: дети; кровоточивость; геморрагический синдром; фактор Виллебранда.

УДК: 616.151.5+616-056.7-053.2

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ И ВРОЖДЁННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА

Проявления геморрагического синдрома у детей как изолированные, так и сопутствующие различным видам патологии, могут быть обусловлены врождёнными нарушениями гемостаза, а также представлять собой осложнение другого, основного патологического процесса [1, 2, 3, 4]. Одним из наиболее распространённых видов патологии гемостаза является болезнь Виллебранда, сопровождающаяся смешанным или микроциркуляторным типом кровоточивости [5, 9, 10]. Частота врождённых дефектов фактора Виллебранда является достаточно высокой, и составляет с учётом всех форм и вариантов течения, по данным различных исследователей, от 0,08–2 % [5, 6]. Наряду с этим, аналогичный клинический симптомокомплекс был описан у пациента с системной красной волчанкой в 1968 году [15], а затем и при различных других заболеваниях: лимфопролиферативные заболевания, миелопролиферативные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, моноклональные гаммапатии, неоплазии, острый лейкоз, врождённые пороки сердца, гастроинтестинальная ангиодисплазия, Эпштейн-Барр вирусная инфекция, синдром Элерса-Данло, талассемия и некоторые другие. Подобный синдром стал известен при использовании ряда лекарственных веществ: ципрофлоксацин, вальпроевая кислота, гидроксиэтил крахмал [12, 13, 14, 16]. При всех этих состояниях отсутствовали данные, подтверждающие наличие врождённого дефекта фактора Виллебранда. В этой связи сформировалось представление о вторичном, приобретенном синдроме Виллебранда (ПСВ). Сведения о данном патологическом состоянии у детей в доступной литературе немногочисленны, и носят характер описания отдельных случаев [11, 12, 16]. В то же время знание особенностей возникновения, течения, диагностики ПСВ у детей, позволит педиатрам оптимизировать лечебную тактику, обеспечить адекватную реабилитацию пациентов с геморрагическим синдромом при данном состоянии, а также избежать гипердиагностики болезни Виллебранда и ряда ограничений для детей, переносящих вторичную гемостазиопатию, обусловленную патогенетическими механизмами основного заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей характера и динамики геморрагического синдрома у детей с приобретенным синдромом Виллебранда и болезнью Виллебранда.

Объектом исследования служили дети, наблюдавшиеся и обследованные специалистами гематологами в период с 2008–2011 гг. в Консультативно-диагностическом центре для детей. В основную группу были включены 30 пациентов, страдавших проявлениями геморрагического синдрома на фоне заболеваний, представленных в исследованиях различных авторов, как возможный фон для развития вторичного синдрома Виллебранда: пролапс митрального клапана, гипотиреоз, Эпштейн-Барр вирусная инфекция, талассемия, приём препаратов вальпроевой кислоты. У 14 детей этой группы имела место онкогематологическая патология: 9 детей страдали острым лейкозом, 1 ребенок — хроническим миелолейкозом, 2 — лимфомами,

Таблица 1

Возраст возникновения проявлений повышенной кровоточивости у детей основной группы и группы сравнения

Возраст	Основная группа		Группа сравнения	
	Число детей (n=30)	100 %	Число детей (n=33)	100 %
1–3 года	3	11,5	2	6
4–7 лет	14	42,4	7	21
8–14 лет	10	34,6	19	58
15–18 лет	3	11,5	5	15

2 — опухолью Вильмса. Все пациенты были взяты в настоящее исследование до начала специфической терапии. Обязательным условием включения пациентов в основную группу служило отсутствие у них отягощённого семейного анамнеза по повышенной кровоточивости у кого-либо из родственников. Возраст детей составил от 1 года 1 месяца до 18 лет. В основной группе было 12 мальчиков и 18 девочек. При проведении соответствующего лабораторного обследования, в период наличия геморрагических проявлений, у всех пациентов были выявлены изменения системы гемостаза, характерные для нарушения содержания и/или активности фактора Виллебранда. Эти изменения (увеличение длительности кровотечения, индекса АПТВ, нарушение агрегации тромбоцитов с ристомицином, снижение активности фактора Виллебранда) носили транзиторный характер и имели тенденцию к нормализации на фоне положительной динамики основного заболевания. Параллельно геморрагический синдром был изучен у 33 детей группы сравнения в возрасте от 3 до 18 лет, куда были включены пациенты с подтверждённой болезнью Виллебранда, в соответствии с требованиями стандарта диагностики данной патологии [8]. В этой группе, в отличие от основной, все дети имели отягощённый семейный гемостазиологический анамнез, и не страдали на момент обследованиями сопутствующими заболеваниями. Лабораторные тесты, подтверждающие наличие болезни Виллебранда, были изменены как при первичном, так

и при повторных исследованиях, хотя выраженность нарушений могла отличаться в различные периоды обследования. Поводом для исследования служило наличие геморрагических проявлений у всех детей основной группы и группы сравнения. Для изучения характера и динамики геморрагий использовался клинико-анамнестический метод, включавший осмотр пациента с анализом объективных данных, а также сбор гематологического анамнеза по специальной анкете, разработанной К. И. Пшеничной [7], изучение всех медицинских документов, содержащих сведения о проявлениях кровоточивости. Анализ геморрагического синдрома осуществлялся как при первичном обращении пациентов, так и в динамике, включая катамнестические сведения по истечении 2–4 лет.

Возраст возникновения первых симптомов повышенной кровоточивости у детей основной группы различался в зависимости от развития основных заболеваний. В группе сравнения, при болезни Виллебранда, первые проявления геморрагического синдрома возникали в дошкольном или раннем школьном возрасте (табл. 1).

Количество геморрагических симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения было неодинаковым. В основной группе преобладали пациенты, имевшие один симптом повышенной кровоточивости: 16 из 30 пациентов (53,3%), число детей с двумя, а также тремя и более симптомами было соответственно меньшим: 11 детей (36,7%) и 3 детей (10%) — рисунок 1. В групп-

Основная группа

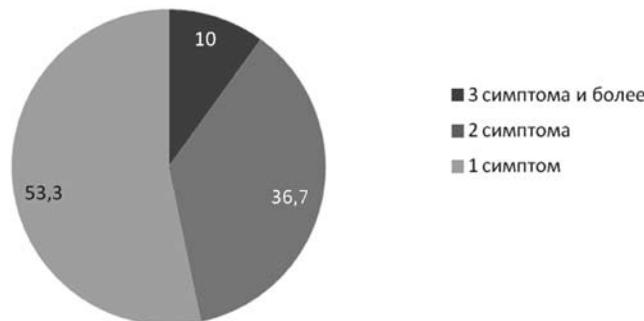


Рис. 1. Количество симптомов повышенной кровоточивости в основной группе (%)

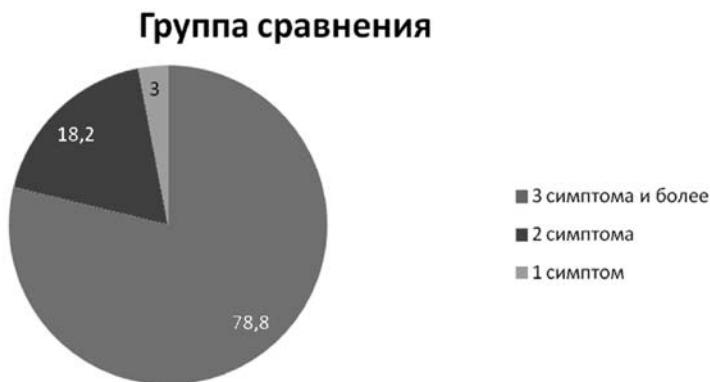


Рис. 2. Количество симптомов повышенной кровоточивости в группе сравнения

пе сравнения, напротив, преобладали пациенты с 3 и более геморрагическими симптомами — 26 из 33 человек (78,8%), по 2 симптома имели 6 человек (18,2%) и лишь единственный ребёнок (3,0%) имел всего один геморрагический симптом (рис. 2).

Наиболее часто встречающимися проявлениями повышенной кровоточивости у детей обеих групп являлись носовые кровотечения

и «синячковость»: легкое появление, длительное угасание и массивность экхимозов, а также их неадекватность полученной травме. Достоверно чаще эти проявления встречались среди детей группы сравнения. Другие признаки кровоточивости по микроциркуляторному типу встречались несколько реже, по сравнению с носовыми кровотечениями и геморрагиями на коже у детей обеих групп (табл. 2). Обращает внимание то, что

Таблица 2

Проявления геморрагического синдрома у детей обследованных групп

Проявления геморрагического синдрома	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=30)	Число детей	% (n=33)	
Носовые кровотечения	15	47,6	29	87,9	p<0,001
Экхимозы	9	30,0	26	78,8	p<0,001
Мелкоточечные геморрагии на коже	4	13,3	13	39,4	-
Кровотечения из десен	4	13,3	13	39,4	p<0,05
Обильные (со сгустками) и/или продолжительные месячные	2	6,7	4	12,1	-
Длительное заживление ран	1	3,3	7	21,2	p=0,08 тенденция
Длительно кровоточащая пупочная ранка	1	3,3	3	9,1	-
Кефлогематома	1	3,3	2	6,1	-
Появление гематом	1	3,3	2	6,1	-
Кровоизлияния в склеры	0	0	4	12,1	-
Кровотечения после удаления зубов	0	0	6	18,2	p<0,05
Кровотечения после травм, операций	0	0	2	6,1	-

Таблица 3

Причины появления носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения

Причины появления носовых кровотечений	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
На фоне ОРВИ	4	26,7	3	10,3	-
Расширены сосуды Киссельбахова сплетения	4	26,7	1	3,5	-
Носовые кровотечения при ВСД	3	20	2	6,9	-
Спонтанные	2	13,3	21	72,4*	p<0,001
После травмы	2	13,3	2	6,9	-

каждый из геморрагических симптомов с большей частотой имел место у детей группы сравнения, то есть при болезни Виллебранда в противоположность детям с ПСВ. Особенno характерна для детей основной группы более низкая частота кровоточивости при повреждениях: длительное заживление ран, кровоточивость десен при чистке зубов, длительная кровоточивость пупочной ранки, а также кровотечения после удаления зубов, травм и оперативных вмешательств. Обильные и продолжительные *menses* у девочек также были более типичны для пациенток группы сравнения.

Поскольку у всех обследованных пациентов первое место по частоте встречаемости геморрагических симптомов принадлежит носовым кровотечениям, были проанализированы их особен-

ности. В основной группе носовые кровотечения возникали под действием различных провоцирующих факторов, в то время как у детей с болезнью Виллебранда они достоверно чаще развивались спонтанно (табл. 3). В основной группе преобладали дети с легкими и умеренными кровотечениями: в виде редких или частых капель, соответственно, при этом интенсивность кровотечения сохранялась чаще всего без изменений у каждого конкретного пациента. В группе сравнения, напротив, у одного и того же пациента кровотечения могли существенно отличаться по интенсивности, включая обильные кровотечения: «струёй» или «потоком», со слов пациентов. Продолжительные кровотечения, более 10 минут, достоверно чаще имели место у детей группы сравнения, в то время, как менее длительные кровотечения преоб-

Таблица 4

Характеристика интенсивности, длительности и способа остановки носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения

Характеристика носового кровотечения	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
Легкое	12	80	15	51,7	-
Умеренное	3	20	12	41,4	p<0,001
Интенсивное	0	0	2	6,9	-
> 10 мин	4	26,7	19	65,5*	p<0,05
< 10 мин	11	73,3	10	34,5*	p<0,05
Самостоятельно останавливается	14	93,3	21	72,4	-
Останавливается с пособиями	1	6,7	8	27,6*	p<0,05

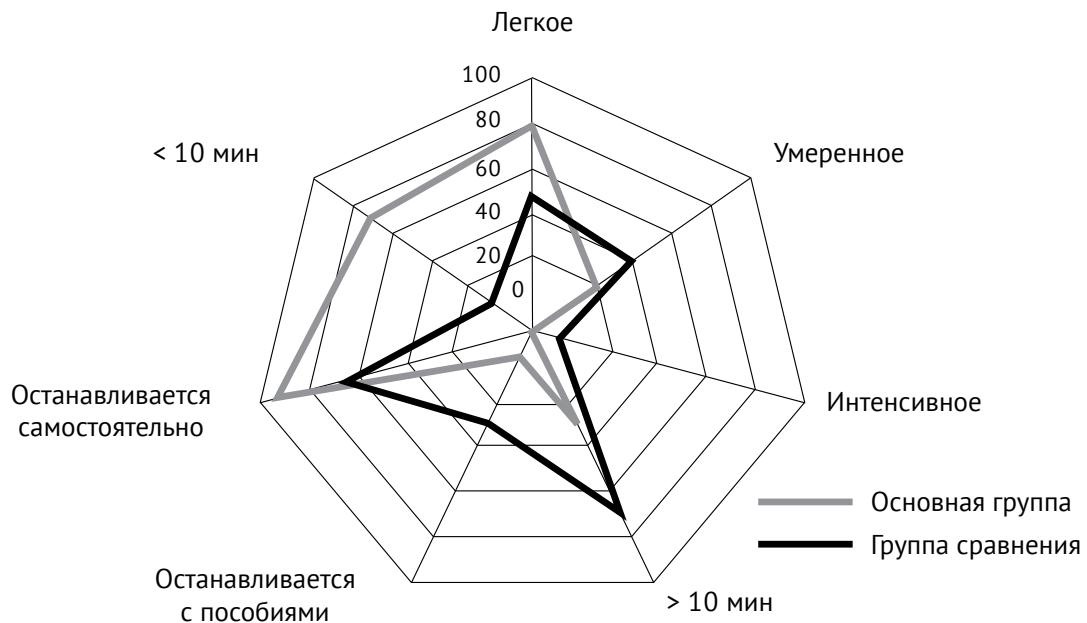


Рис. 3. Сравнение интенсивности, длительности и способа остановки носовых кровотечений в обследуемых группах

ладали у детей основной группы, с ПСВ (табл. 4). У всех пациентов носовые кровотечения останавливались, как правило, самостоятельно, однако в группе сравнения чаще, чем в основной группе приходилось останавливать кровотечения с пособиями (рис. 3).

Таким образом, носовые кровотечения у детей основной группы отличались более легким течением, меньшей продолжительностью и спонтанным прекращением по сравнению с детьми с болезнью Виллебранда.

Частота кровотечений также отличалась у детей обеих групп. В основной группе количество эпизодов носовых кровотечений не превышало одного раза в 1–2 месяца, лишь у 2 детей кровотечения имели большую частоту. В группе сравнения значительное число детей имели носовые кровотечения чаще 1 раза в месяц (табл 5).

В основной группе сезонное учащение кровотечений в осенне-зимний период отмечали 26,9 % детей, в то время как в группе сравнения это

имело место достоверно чаще — у 66,7 % детей ($p<0,001$).

Вероятнее всего предположить, что особенности частоты и слабо выраженной сезонности проявлений кровоточивости у детей основной группы связаны с колебаниями активности фактора Виллебранда, обусловленными динамикой основного заболевания. У детей, страдающих болезнью Виллебранда, без отягощённости другими видами патологии, можно ожидать более выраженной сезонности проявлений геморрагического синдрома в зависимости от физиологических сезонных колебаний некоторых показателей системы гемостаза.

С целью изучения динамики геморрагического синдрома выполнено исследование катамнеза у детей основной группы и группы сравнения.

У 16 из 30 пациентов основной группы, имевших различные виды соматической патологии, был проанализирован гемостазиологический катамнез в сроки от 2 лет 4 месяцев до 4 лет 11 месяцев после первоначального клинического эпизода.

Таблица 5

Частота носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения за год

Ежегодная частота носовых кровотечений	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность различия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
До 6	8	53,3	7	24,1	-
До 12	5	33,3	8	27,6	-
> 12	2	13,3	14	48,3	$p<0,001$

Все пациенты получили лечение по поводу выявленной основной патологии, имели положительную динамику и не страдали обострениями в указанный период времени. У 8 из 16 детей основной группы, геморрагический синдром периодически рецидивировал. Он проявлялся редкими, необильными носовыми кровотечениями у 4 человек, легким появлением экхимозов на голенях у 3 человек и сочетанием этих симптомов у 1 ребенка. Все пациенты описывали проявления кровоточивости, как значительно менее интенсивные по сравнению с первоначальными. В этой связи не было оснований считать таковые факторами, нарушающими качество жизни. Другие 8 детей из 16 не имели проявлений геморрагического синдрома в катамнезе, хотя двое из них отмечали несколько эпизодов необильных «подкравливаний» из носа на первом году наблюдения на фоне переносимых вирусных инфекций, в том числе на фоне ВЭБ-инфекции у одного из них.

Для 14 детей основной группы с онкогематологическими заболеваниями срок наблюдения был ограничен началом специфической терапии и составил от 2 до 4 месяцев. Проявлений кровоточивости у них не отмечалось, но все они получали соответствующее лечение, включавшее симптоматические средства, предупреждавшие развитие геморрагий.

Для детей группы сравнения период наблюдения составил от 2 лет 10 месяцев до 5 лет 4 месяцев. Продолжительность периода повышенной кровоточивости в этой группе была заметно больше. Динамика геморрагического синдрома у этих пациентов отличалась от таковой у детей основной группы. У 27 из 33 (81,8%) пациентов геморрагический синдром сохранялся на протяжении всего периода наблюдения с непродолжительными периодами ремиссии, составлявшими от нескольких недель до 1–2 месяцев. Проявления синдрома имели тот же характер, что и при первичном обращении, и у 10 детей имели такую же клиническую выраженность. Остальные 17 человек (51,5 %) продолжали страдать проявлениями кровоточивости, но степень интенсивности кровотечений становилась со временем менее выраженной на фоне пубертатного периода. У остальных 6 детей из 33 (18,2 %) проявления кровоточивости отсутствовали в течение нескольких лет (при сохранявшихся отклонениях лабораторных показателей гемостаза).

Таким образом, геморрагический синдром у детей основной группы в большинстве случаев имел положительную динамику и прекращал рецидивировать со временем на фоне лечения и по-

ложительной динамики основного заболевания. В группе сравнения, наоборот, у большинства детей повышенная кровоточивость сохранялась на протяжении всего периода наблюдений. Проявления её могли стихать и на некоторое время полностью исчезать, но рецидивировали у подавляющего числа детей этой группы, что является характерным для пациентов страдающих болезнью Виллебранда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления у детей основной группы и группы сравнения характеризовались практически одинаковым комплексом геморрагических расстройств, известных как проявления кровоточивости микроциркуляторного типа (носовые кровотечения, петехиально- пятнистые геморрагии на коже и слизистых, меноррагии) или смешанного типа, когда помимо перечисленных выше симптомов, присоединяются гематомы, рецидивирующие и отсроченные кровотечения после повреждений. В основе этих проявлений лежит количественный и/или качественный дефицит фактора Виллебранда, участвующего, как в первичных, так и в конечных реакциях гемостаза. При приобретенном синдроме Виллебранда имеет место временный дефицит, в основном обусловленный снижением активности фактора Виллебранда в динамике течения различных заболеваний. Это происходит в результате одного или сочетания нескольких патогенетических механизмов: снижение синтеза и/или высвобождения фактора Виллебранда, действие на него аутоантител, абсорбция его клетками опухолевых клонов, потеря высокомолекулярных мультимеров данного белка [11]. Степень активности данных процессов непосредственно определяется течением основного заболевания. Поэтому клинические проявления геморрагического синдрома при ПСВ, являясь аналогичными по сути с таковыми при болезни Виллебранда, могут отличаться по степени выраженности и динамике. В наших наблюдениях интенсивность и особенно динамика геморрагического синдрома заметно отличалась у пациентов обеих групп. Дети с приобретенным синдромом Виллебранда чаще имели более ограниченное число геморрагических симптомов, менее выраженные проявления геморрагий: носовые кровотечения, экхимозы были менее интенсивными, не отличались сезонностью и рецидивами в катамнезе.

У детей группы сравнения, имеющих врожденный и чаще всего наследственно обусловленный дефицит данного белка, имеют место достаточно

стабильные нарушения в системе гемостаза, в связи с чем следует ожидать и более стойкие клинические проявления кровоточивости. Известно, что уровень фактора Виллебранда в крови подвержен колебаниям в достаточно широких пределах у каждого индивидуума, в том числе при болезни Виллебранда. Именно поэтому у данных пациентов проявления кровоточивости также подвержены колебаниям, в частности сезонным, но в целом, вероятность и опасность геморрагий сохраняется постоянно. Клиническая картина повышенной кровоточивости у пациентов группы сравнения отличалась в наших наблюдениях большей выраженностью, стабильностью и разнообразием, как при первичном обследовании, так и в катамнезе.

Таким образом, наличие у ребёнка хотя бы одного симптома повышенной кровоточивости микроциркуляторного и смешанного типа на фоне какого-либо заболевания при отсутствии отягощённого гемостазиологического анамнеза не исключает наличия приобретенного синдрома Виллебранда. При данном состоянии среди прочих проявлений кровоточивости менее вероятной является кровоточивость при повреждениях, после экстракции зубов и длительное заживание ран. Геморрагические проявления в катамнезе при ПСВ имеют тенденцию к угасанию, чаще всего не рецидивируют на фоне положительной динамики основного заболевания. В этой связи, в отличие от пациентов с болезнью Виллебранда, эти дети не требуют длительного диспансерного наблюдения гематолога, продолжительных курсов лечения и ограничений в образе жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии: Руководство для врачей.— СПб.: Гиппократ.— 2004.— 608 с.
- Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста.— СПб.: Гиппократ.— 2009.— 1044 с.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина.— 1988.— 528 с.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.— М.: Медицина.— 2001.
- Кузник Б.И., Ступров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей.— Новосибирск: Наука.— 2012.— 456 с.
- Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. Пер. с англ.— М.: Аир-Арт.— 2004.— 82 с.
- Пшеничная К.И., Мельникова Т.А. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей с наследственными тромбоцитопатиями// Педиатрия.— 2002.— № 2.— С. 49–55.
- Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями.— М.: Медпрактика-М.— 2009.
- Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз.— СПб.: Издательство СПб ГМУ.— 2000.
- Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной.— СПб.: ИИЦ ВМА.— 2008.
- Federici A.B., Rand J. H., Bucciarelli P. et al. Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry / Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 84. — P. 345–349.
- Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? // Thromb Haemost. — 2008. — Vol. 6. — P. 565–568.
- Mori H., Motomura S., Kanamori H., Matsuzaki M. et al. Clinical Significance of Inhibitors in Acquired von Willebrand Syndrome // Blood. — 1998. — Vol. 91, N 10. — P. 3623–3629.
- Mohri H. Acquired von Willebrand Syndrome: Features and Management // American Journal of Hematology. — 2006. — Vol. 81. — P. 616–623.
- Simon J.V., Cornet J.A., Abilgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. Blood. — 1968. — 31. — P. 806–812.
- Veyradier A., Jenkins C. S.P., Fressinaud E., Meyer D. Acquired von Willebrand Syndrome: from Pathophysiology to Management // Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 84. — P. 175–182.

SINGULARITIES OF HAEMORRHAGIC SYNDROME IN CHILDREN WITH NATIVE AND ACQUIRED DEFICIENCIES OF VON WILLEBRAND FACTOR

Pshenichnaya K.I., Golovina O.G., Lyugayev Ye.V.

◆ **Resume.** Deficiencies of content in blood and activity of von Willebrand factor can be inborn or acquired with diseases of different nature. Acquired deficiencies of von Willebrand factor or acquired von Willebrand syndrome in children have been described in several clinical studies. This research paper contains data on clinical manifestation and dynamics of haemorrhagic syndrome in 30 children between 13 months and 18 years of age with acquired von Willebrand factor, suffering from different types of pathology. Similarly, clinical manifestations and dynamics of angiostaxis have been studied in 33 children with von Willebrand disease. It has been determined that clinical manifestations of microcirculatory angiostaxis are the same for children from both groups; however, children with acquired von Willebrand syndrome showed dominating limited numbers of haemorrhagical symptoms that were shorter in duration and less intense. Besides, hematologic component of haemorrhagic

syndrome was absent. Eventually, accompanied by positive dynamic of the underlying disease, relapses of haemorrhagic syndrome cease, which does not happen in case of the patients with von Willebrand disease.

◆ **Key words:** children; angiostaxis; haemorrhagic syndrome; von Wilebrand factor.

◆ Информация об авторах

Пшеничная Ксения Ивановна – д. м. н., кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

*Pshenichnaya Kseniya Ivanovna – MD, Pediatrician, Hematologist, Professor of Pediatrics Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.*

Люгаев Егор Викторович – аспирант, врач-педиатр, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

*Lyugayev Yegor Viktorovich – Postgraduate Student, Pediatrics Department, Pediatrician. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.*

Головина Ольга Георгиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови. ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.
E-mail: olga.golovina.48@mail.ru.

*Golovina Olga Georgiyevna – Ph.D., Senior Researcher. Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. 16, 2-ya Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia.
E-mail: olga.golovina.48@mail.ru.*