

Нарушения системы гемостаза как основной патогенетический механизм в возникновении аномальных маточных кровотечений в постменопаузальном периоде

Ольга Васильевна Чечулина¹, Тимур Ерланович Курманбаев^{2*},
Лилия Мухаметзяновна Тухватуллина², Эльвира Абдулхаевна Хайруллина²,
Ильшат Ганиевич Мустафин³

¹Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

²Городская больница №11, г. Казань, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

В статье приведены собственные клинические наблюдения случаев аномального маточного кровотечения в постменопаузе, где основной причиной была патология системы гемостаза: пациентка после трансплантации печени по поводу цирроза на фоне хронического вирусного гепатита С, пациентка с первичной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, манифестировавшей в позднем возрасте. Среди наиболее частых причин аномальных маточных кровотечений в постменопаузе выделяют гиперплазию и рак эндометрия, лейомиому, аденомиоз. Патология системы гемостаза как основная причина возникновения аномального маточного кровотечения преобладает в пубертатном и репродуктивном периодах. В доступной литературе мы не обнаружили публикаций, касающихся маточных кровотечений в постменопаузе на фоне патологии системы свёртывания крови. Данная статья иллюстрирует значение нарушений системы гемостаза — как вторичных, так и первичных, в генезе аномальных кровотечений в постменопаузальном периоде. При тщательном сборе анамнеза указание на появление петехиальной сыпи, десневые кровотечения должно насторожить врача. Необходимо также помнить, что «внезапно возникшие» иммунные цитопении, тромбозы в позднем возрасте нередко бывают проявлением гематологического паранеопластического синдрома и требуют исключения неоплазии, в первую очередь кроветворной системы. Приведённые клинические наблюдения позволяют рекомендовать обязательное тщательное исследование системы гемостаза у пациенток с менопаузальными кровотечениями.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, постменопауза, патология гемостаза, первичная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, пересадка печени.

Для цитирования: Чечулина О.В., Курманбаев Т.Е., Тухватуллина Л.М. и др. Нарушения системы гемостаза как основной патогенетический механизм в возникновении аномальных маточных кровотечений в постменопаузальном периоде. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 589–594. DOI: 10.17816/KMJ2019-589.

Disorders of hemostasis as the main pathogenetic mechanism in the development of menopausal abnormal uterine bleeding

O.V. Chechulina¹, T.E. Kurmanbaev², L.M. Tukhvatullina¹, E.A. Khairullina², I.G. Mustafin³

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

²City Hospital №11, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The article presents our own clinical observations of cases of abnormal uterine bleeding in postmenopausal women, where the main cause was the pathology of hemostasis: a patient after liver transplantation for cirrhosis with chronic viral hepatitis C, and a patient with primary idiopathic thrombocytopenic purpura which manifested at a later age. Among the most common causes of abnormal uterine bleeding in postmenopausal women are hyperplasia and

endometrial cancer, leiomyoma, adenomyosis are distinguished. Pathology of the hemostasis system as the main cause of abnormal uterine bleeding, prevails in the pubertal and reproductive period. In the literature available we did not find any publications concerning uterine bleeding in postmenopausal patients against the background of the pathology of the blood coagulation system. This article illustrates the significance of hemostasis disorders both secondary and primary in the origin of abnormal bleeding in postmenopausal period. Careful collection of anamnesis, an indication of the occurrence of petechial rash, gingival bleeding should alert the doctor. It should also be remembered that “suddenly arisen” immune cytopenias and late-onset thrombosis are often manifestations of the hematological paraneoplastic syndrome and require the exclusion of neoplasia, first of all, of the hematopoietic system. These clinical observations allow recommending a mandatory examination of the hemostatic system in patients with postmenopausal bleeding.

Keywords: abnormal uterine bleeding, postmenopause, pathology of hemostasis, primary idiopathic thrombocytopenia, liver transplantation.

For citation: Chechulina O.V., Kurmanbaev T.E., Tukhvatullina L.M. et al. Disorders of hemostasis as the main pathogenetic mechanism in the development of menopausal abnormal uterine bleeding. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (4): 589–594. DOI: 10.17816/KMJ2019-589.

Аномальное маточное кровотечение (АМК) — маточное кровотечение, патологическое по объёму, регулярности и/или длительности. АМК распространены и затрагивают 14–25% женщин репродуктивного возраста. В Великобритании АМК находятся на 4-м месте среди причин обращения за гинекологической помощью, они затрагивают около 1 млн женщин в год. В России за 2016 г. зарегистрировано 537 000 новых случаев АМК [1, 2].

Для обозначения причин АМК Международной ассоциацией акушеров-гинекологов разработана рабочая классификация PALM-COEIN [от англ. Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia, Coagulopathy, Ovulatory disorders, Endometrial disorders, Iatrogenic causes, Not classified — полипы, аденомиоз, лейомиома/миома, малигнизация/гиперплазия, коагулопатия, овуляторные нарушения, эндометриодные причины, ятрогенные причины и неустановленный генез]. Следует отметить, что PALM отражает структурные причины АМК, COEIN — функциональные. Кроме того, АМК классифицируют по их отношению к возрасту: пубертатного, репродуктивного, пременопаузального, менопаузального и постменопаузального периодов [3].

Средний возраст наступления менопаузы во всём мире составляет 48,8 года со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в России он колеблется от 49 до 51 года [4].

Наиболее частыми причинами АМК в пре- и постменопаузальном периодах бывают гиперплазия и рак эндометрия, лейомиома, аденомиоз. Достоверно известно, что риск рака эндометрия в постменопаузе увеличивается в разы, однако в 7% случаев он возникает у женщин моложе 50 лет [1]. Следует отметить, что

вероятность развития рака эндометрия увеличивается при ожирении и сахарном диабете [1].

В отношении патологии гемостаза как первопричины возникновения АМК в постменопаузальном периоде в доступной литературе нами не обнаружено публикаций, посвящённых данной проблеме. Однако существуют единичные сообщения об АМК репродуктивного и перименопаузального периода — как основной жалобы в манифесте гемобластозов [5].

Патологии системы гемостаза как первичной причине АМК отведено значимое место в генезе маточных кровотечений периода пубертата и репродукции: 20% в подростковом возрасте и 10% у женщин репродуктивного возраста. Приводят и более высокие значения частоты данного фактора. Установлено, что в пубертатном возрасте причиной обильных менструальных кровотечений независимо от времени их первого проявления (до 2 лет от менархе или позднее) в 48% наблюдений становятся различные нарушения гемостаза, в основном это тромбоцитарная дисфункция (18%), болезнь Виллебранда (13%), дефицит факторов коагуляции (12%) [6].

Однако клиническая практика позволяет уделить особое внимание нарушениям системы гемостаза при сопутствующей соматической патологии как основному патогенетическому механизму в возникновении АМК в постменопаузальном периоде с описанием собственных наблюдений: пациентки после трансплантации печени по поводу цирроза на фоне хронического вирусного гепатита С, пациентки с первичной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, манифестировавшей в позднем возрасте.

Хронические заболевания печени характеризуется переменным дефицитом факторов системы гемостаза, как про-, так и антикоагулянтов,

в большей степени за счёт снижения синтеза, а не повышения потребления. Возникает увеличение количества фактора Виллебранда и фактора VIII, а также тромбоцитопения. При развитии синдрома портальной гипертензии с гепатолиенальным синдромом появляется панцитопения. Для хронических заболеваний печени характерно повышение в крови содержания растворимого фибрина, тканевого фактора и тромбина, D-димера, фрагментов протромбина 1+2 [7,8].

По данным Armando Tripodi (2017), при оценке состояния коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с хроническими заболеваниями печени путём проведения теста генерации тромбина обнаруживают повышенный эндогенный тромбиновый потенциал, что по сути является отражением гиперкоагуляции. Автор связывает данное явление, с одной стороны, с увеличением содержания фактора VIII, одного из самых мощных катализаторов процесса синтеза тромбина, с другой стороны — со снижением синтеза протеина С. Таким образом, баланс процесса коагуляции нарушен за счёт дефицита как анти-, так и прокоагулянтов [7].

Существуют убедительные экспериментальные доказательства того, что увеличенный уровень фактора Виллебранда у этих пациентов компенсирует относительную тромбоцитопению и дефицит витамин К-зависимых факторов свёртывания крови, однако при уровне тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ [7].

Принято считать, что для хронических заболеваний печени характерен гиперфибринолиз. Следует отметить, что при оценке последнего использовалась оценка про- или антифибринолитических параметров [7].

По мнению Armando Tripodi, при оценке системы фибринолиза данные достаточно противоречивы: для хронических заболеваний печени характерен гиперфибринолиз, в основном из-за значительного снижения количества ингибитора фибринолиза TAFI. Однако есть исследование, свидетельствующее о существенном сбалансировании фибринолиза из-за параллельного снижения содержания обоих — про- и антифибринолитических веществ [7].

После трансплантации печени наиболее характерным изменением в системе гемостаза становится тромбоцитопения, причинами которой могут быть как иммуносупрессивная терапия, так и развитие иммунной тромбоцитопении на фоне трансплантации, недостаточное восстановление функций печени. Тромбоцитопения распространена в раннем посттранс-

плантационном периоде, как правило, лёгкой степени тяжести. Обычно она разрешается в течение 1 мес, однако есть сообщения о длительности тромбоцитопении до 3,5 лет [9].

Приводим клиническое наблюдение. Пациентка 3. 44 лет, инвалид II группы (цирроз печени, трансплантация печени). Обратилась в приёмный покой с жалобами на мажущие кровянистые выделения из половых путей в течение 4 дней (две подкладные в сутки) после 4 лет менопаузы. В анамнезе маточные кровотечения отрицает.

Перенесённые заболевания: острые респираторные и детские инфекции, хронический бронхит. Сопутствующие заболевания: инсулинзависимый сахарный диабет, хронический вирусный гепатит С, цирроз печени. Приём алкоголя, наркотических веществ, курение отрицает. За 9 мес до данного обращения проведена трансплантация печени. Постоянно принимает такролимус в дозе 8 мг/сут. Состоит на диспансерном учёте у терапевта и гастроэнтеролога. Наследственный анамнез отягощён циррозом печени у матери.

Менструальная функция не была нарушена. Менопауза в 40 лет. Половая жизнь с 16 лет. Беременностей две: первая закончилась родами в срок, оперативными на фоне тяжёлой преэклампсии (послеоперационный период протекал без особенностей); вторая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на сроке 4 нед.

Из анамнеза известно, что в течение последних 2 нед заметила появление периодических синячковых высыпаний на коже. Десневые и носовые кровотечения отрицает.

Объективный статус: рост 164 см, масса тела 61 кг. Состояние при поступлении удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, на коже нижних конечностей — единичные петехиальные высыпания. Симптом «щипка» положительный. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Язык чистый, влажный. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст., пульс 80 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

St. genitalis. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка влагалища и влагалищной части шейки матки не изменена, наружный зев щелевидный.

Р.И. Влагалище ёмкое. Шейка матки длиной до 4,0 см, наружный зев закрыт. Тело матки в антефлексии, не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не определяются. Своды свободные. Выделения кровянистые, мажущие.

Данные клинико-лабораторных исследований.

Общий анализ крови: гемоглобин 105 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 75×10^9 /л, гематокрит 27,6%, скорость оседания эритроцитов 14 мм/ч. Лейкоцитарная формула: палочкоядерных нейтрофилов 5%, сегментоядерных нейтрофилов 69%, эозинофилов 2%, моноцитов 6%, лимфоцитов 18%.

Коагулограмма: фибриноген 1,8 г/л (норма 2–4 г/л), международное нормализованное отношение 1,0 (норма до 1,0), протромбиновое отношение 1,01 (норма до 1,0).

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Тело матки $53 \times 41 \times 48$ мм, эндометрий не лоцируется, полость матки расширена до 10 мм, содержимое — кровь, сгустки без кровотока. Правый яичник 25×25 мм, без особенностей. Левый яичник 22×15 мм, без особенностей. Свободной жидкости за маткой нет.

Учитывая отсутствие убедительных данных за острую гинекологическую патологию, наличие тромбоцитопении, изменений в коагулограмме, пациентке рекомендована консультация терапевта, а также этамзилат в таблетках.

Как уже было отмечено выше, наиболее частым изменением в системе гемостаза после трансплантации печени бывает тромбоцитопения, как правило, лёгкой степени тяжести, разрешается в течение 1 мес после операции. В приведённом случае на момент обращения у пациентки проходил 10-й месяц послеоперационного периода. Она получает иммуносупрессивную терапию, которая сама по себе способна вызвать тромбоцитопению. Кроме того, при сборе анамнеза выяснено, что в течение последних 2 нед женщина стала отмечать появление периодических синячковых высыпаний на коже. При объективном обследовании были отмечены положительный симптом «щипка», синячковые и петехиальные высыпания на коже нижних конечностей.

Любое постменопаузальное маточное кровотечение подозрительно на наличие органической патологии, в первую очередь гиперплазии и рака эндометрия, что обуславливает необходимость его биопсии путём отдельного выскабливания цервикального канала и полости матки. В приведённом выше случае по данным УЗИ органов малого таза эндометрий не лоцируется, полость матки расширена до 10 мм, со-

держимое — кровь, сгустки без кровотока. Нет показаний для выскабливания полости матки и цервикального канала. Более того, данная манипуляция может усугубить её состояние на фоне тромбоцитопении. В приведённом клиническом наблюдении, на наш взгляд, именно тромбоцитопения стала причиной маточного кровотечения в постменопаузальном периоде.

Далее приводим второе клиническое наблюдение АМК на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП).

ИТП (болезнь Верльгофа) — заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее 100×10^9 /л), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него. Диагноз ИТП представляет собой диагноз исключения. Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования [8, 10].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 на 100 тыс. населения в год. Среди взрослых и детей распространённость колеблется от 4,5 до 20 на 100 тыс. населения. ИТП не имеет географических особенностей распространения. Мужчины болеют в 3–4 раза реже, чем женщины, в репродуктивном возрасте эта разница ещё больше — в 5–6 раз. Чаще всего болеют люди в возрасте от 20 до 40 лет (54%), в 20% случаев — в возрасте от 40 до 60 лет, редко болезнь развивается у пациентов старше 70 лет (2%) и моложе 20 лет.

Клинически заболевание характеризуется геморрагическим синдромом, спонтанным или посттравматическим, с преимущественной локализацией на коже и слизистых оболочках (петехии и экхимозы, носовые и десневые кровотечения), что зависит от степени тромбоцитопении. Маточные, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются реже и, как правило, возникают при выраженной тромбоцитопении [10].

Следует отметить, что «внезапное» возникновение ИТП в возрасте старше 60 лет должно насторожить врача, потому что оно может быть проявлением гематологического паранеопластического синдрома [8, 11].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка 69 лет, пенсионер, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приёмный покой с предварительным диагнозом «маточное кровотечение».

Жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей в течение 2 дней (две

подкладные в сутки), слабость. В анамнезе маточные кровотечения отрицает.

Перенесённые заболевания: острые респираторные и детские инфекции, хронический бронхит, тромбоз глубоких вен левой нижней конечности в 68 лет, гемолитико-уремический синдром в 68 лет. Сопутствующие заболевания: болезнь Верльгофа с 65 лет, V_{12} -дефицитная анемия с синдромом гемолиза, гипертоническая болезнь III степени, риск 4, хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс III; сахарный диабет 2-го типа. Из гинекологических заболеваний отмечает миому тела матки с 43 лет. На момент обращения препараты, влияющие на систему гемостаза, не получает. Наследственный анамнез не отягощён.

Менструальная функция не была нарушена. Менопауза в 50 лет. Половая жизнь с 23 лет. Беременностей три, все закончились родами в срок без осложнений.

В условиях онкологической клиники проведено выскабливание полости матки и цервикального канала с целью исключения заболевания эндометрия в связи с выявлением гиперплазии эндометрия по данным УЗИ. Патогистологически: в сохранённых участках эндометрия выявлена картина атрофии эндометрия. В процессе обследования в условиях онкологической клиники по результатам УЗИ обнаружены диффузные изменения селезёнки, заподозрена её неоплазия. Кроме того, обнаружен двусторонний гидроторакс, проведён торакоцентез, результат цитологического исследования — клетки без явлений атипии.

Объективный статус. Рост 165 см, масса тела 70 кг. Состояние при поступлении удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки субъиктеричные, с мелко-точечной петехиальной сыпью без явлений некроза. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Язык у корня обложен белым налётом, сухой, с отпечатками зубов по краям и точечными геморрагиями. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 130/70 мм рт.ст., пульс 80 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени определяется на 2 см ниже рёберной дуги, печень чувствительна при пальпации. Селезёнка увеличена, бугристая, чувствительная при пальпации. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отмечает запоры до 2 дней, мочеиспускание не нарушено.

St. genitalis. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка влага-

лица и влагалищной части шейки матки не изменена, наружный зев щелевидный.

P.V. Влагалище ёмкое. Шейка матки длиной до 3,0 см, наружный зев закрыт. Тело матки в антефлексии, увеличено до 9 нед беременности за счёт множества мелких миоматозных узлов, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не определяются. Выделения кровянистые, мажущие.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

Общий анализ крови: гемоглобин 93 г/л, лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,64 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 90×10^9 /л, гематокрит 26,1%, средний объём эритроцита 71,7 фл., скорость оседания эритроцитов 50 мм/ч. Лейкоцитарная формула: палочкоядерных нейтрофилов 2%, сегментоядерных нейтрофилов 62%, эозинофилов 1%, моноцитов 5%, лимфоцитов 30%. Свёртываемость по Сухареву 6 мин 20 с.

Коагулограмма: фибриноген 4,8 г/л (норма 2–4 г/л), международное нормализованное отношение 1,64 (норма до 1,0), протромбиновое отношение 1,3 (норма до 1).

Данные УЗИ органов малого таза. Тело матки $85 \times 36 \times 94$ мм, миометрий неоднородный за счёт миоматозных субсерозно-интерстициальных узлов, максимальный диаметром до 1,0 см; эндометрий не лоцируется. Придатки матки не визуализируются. Свободной жидкости за маткой нет.

Учитывая отсутствие убедительных данных за острую гинекологическую патологию, наличие выраженной тромбоцитопении, изменений в коагулограмме, пациентка направлена на госпитализацию в терапевтический стационар, где на фоне гемостатической терапии в динамике кровомазание прекратилось.

В настоящее время пациентка проходит обследование для исключения неоплазии органов кроветворения.

Таким образом, клиницисту необходимо помнить, что патология системы гемостаза у пациенток в постменопаузе, как самостоятельная, так и на фоне соматической патологии, хотя и не настолько часто, как остальные причины, но бывает основным патогенетическим механизмом в возникновении АМК. При тщательном сборе анамнеза указание на необоснованное появление синячковой сыпи и десневые кровотечения должно насторожить врача. Необходимо также помнить, что внезапно возникшие иммунные цитопении, тромбозы в позднем возрасте достаточно часто бывают составляющими гематологического паранеопластического синдрома и должны настораживать

и направлять в сторону исключения неоплазии, в первую очередь кроветворной системы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Narice Brenda F., Delaney B., Dickson Jon M. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Family Practice*. 2018; (19): 135. DOI: 10.1186/s12875-018-0817-3.
2. *Здравоохранение в России. 2017*. Статистический сборник. М.: Росстат. 2017; 175 с. [*Zdravookhranenie v Rossii. 2017*. Statisticheskiy sbornik. (Health care in Russia. 2017. Statistical collection.) Moscow: Rosstat. 2017; 175 p. (In Russ.)]
3. Mishra D., Sultan S. FIGO's PALM-COEIN classification of abnormal uterine bleeding: a clinico-histopathological correlation in Indian setting. *J. Obstet. Gynecol. India*. 2017; 67 (2): 119–125. DOI: 10.1007/s13224-016-0925-8.
4. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины*. Клинические рекомендации. 2016; 45 с. [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N. et al. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny*. Klinicheskie rekomendatsii. (Menopause and climacteric state in females. Clinical guidelines.) 2016; 45 p. (In Russ.)]
5. Nebgen D.R., Rhodes H.E., Hartman C. et al. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. *Obstet. Gynecol*. 2016; 128 (2): 357–363. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001529.
6. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х. и др. Аномальные маточные кровотечения (АМК) — современные возможности оптимизации тактики лечения. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2016; 1 (10): 123–128. [Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh. et al. Abnormal uterine bleeding (AUB) — modern possibilities of optimization of tactics of treatment. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktsiya*. 2016; 1 (10): 123–128. (In Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.123-128.
7. Tripodi D. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2017; 37: 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770.
8. *Руководство по гематологии*. Под ред. А.И. Воробьева. В 3 т. Издание 3-е, испр. и доп. М.: Ньюдиамед. 2005; 416 с. [*Rukovodstvo po gematologii*. (Guide on hematology.) Ed. By Vorob'ev A.I. In 3 vol. Vol. 3, corr. and suppl. Moscow: N'yudiamed. 2005; 416 p. (In Russ.)]
9. Ünlüsoy Aksu A., Eğritaş Gürkan Ö., Sarı S. et al. Immune thrombocytopenic purpura in a liver transplant patient. *Exp. Clin. Transplant*. 2014; 12 (1): 175–177. PMID: 24635822.
10. Меликян А.Л., Пустовая Е.Н., Цветаева Н.В. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых*. Под ред. В.Г. Савченко. Национальное гематологическое общество. 2014; 42 с. [Melikyan A.L., Pustovaya E.N., Tsveetaeva N.V. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu idiopaticheskoy trombotsitopenicheskoy purpury (pervichnoy immunnoy trombotsitopenii) u vzroslykh*. (Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults.) Ed. by V.G. Savchenko. National hematology society. 2014; 42 p. (In Russ.)]
11. Бакалец Н.Ф., Никифорова О.Л., Моисеенко О.И. *Паранеопластические синдромы. Паллиативная помощь пациентам с онкологической патологией*. Учебно-методическое пособие для студентов. Гомель: ГомГМУ. 2016; 116 с. [Bakalets N.F., Nikiforova O.L., Moiseenko O.I. *Paraneoplasticheskie sindromy. Palliativnaya pomoshch' patsientam s onkologicheskoy patologiyey*. Ucheb.-metod. posobie dlya studentov. (Paraneoplastic syndromes. Palliative care for patients with oncological pathology. Study guide for students.) Gomel': GomGMU. 2016; 116 p. (In Russ.)]