

**НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ В УСЛОВИЯХ ФОНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Л.В. Фирсова<sup>1</sup>, В.Г. Стуров<sup>2</sup>, И.Б. Ковынев<sup>2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск; Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Новосибирск, Россия

**Резюме.** Представлены результаты исследования патологии свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазией (СМД) на фоне хирургической патологии. Большинство изменений связаны с наличием в кровотоке аномальных фибриногенов (дисфибриногемиями). Установлено, что геморрагические и тромботические проявления СМД служат высоким риском развития интра- и постоперационных осложнений и требуют адекватной предоперационной верификации и патогенетической коррекции. Исследована частота носительства тромбофилических ДНК-полиморфизмов у пациентов с диспластическими синдромами.

**Ключевые слова:** мезенхимальная дисплазия – дисфибриногемии - хирургические осложнения

**BLOOD COAGULATION DYSODERS IN CHILDREN WITH A SYNDROME HEMATOMEZENHIMAL DYSPLASIA CONDITIONS OF BACKGROUND SURGICAL PATHOLOGY**

*L.V. Firsova<sup>1</sup>, V.G. Sturov<sup>2</sup>, I.B. Kovynev<sup>2</sup>, T.I. Pospelova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Irkutsk, Russia*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University Health Ministry of Russian Federation*

**Summary.** The results of studies of the blood coagulation dysoders in children with systemic mesenchymal dysplasia (SMD) on the background of surgical pathology. Most of the changes associated with the presence of abnormal circulating fibrinogen (dysfibrinogenemias). Found that hemorrhagic and thrombotic manifestations of SMD are at high risk of intra-and postoperative complications and require adequate preoperative verification and pathogenetic correction. Investigated the carrier frequency of thrombophilic DNA-polymorphisms in patients with systemic mesenchymal dysplasia.

**Keywords:** mesenchymal dysplasia – dysfibrinogenemia - surgical complications

Свертывание крови - многоступенчатый, поликомпонентный процесс, в котором участвуют ряд сериновых протеаз, а также неферментные белки – мессенджеры и акселераторы, - обеспечивающие взаимодействие плазменных факторов свертывания на матрице фосфолипидных мембран [1, 2, 3]. Конечный этап свертывания крови (гемокоагуляции) характеризуется каскадом биохимических процессов, заключающихся в метаболизме фибриногена, его связи с компонентами и кофакторами системы фибринолиза, образованию конечных продуктов деградации фибрина-фибриногена, активации фактора XIII (плазменной трансглутаминазы) и, в конечном итоге, приводящие к образованию консолидированного (нерастворимого) фибрина [3,4,5]. Также выявлена взаимосвязь фибриногена и компонентов соединительной ткани [6, 7].

Установлено, что молекулы фибриногена и фибрина имеют высокое сродство к коллагену, волокна которого опосредуют взаимодействие клеток с молекулами клеточной адгезии, в частности с  $\alpha V\beta 3$ -

интегрином. Последние исследования показали, что фибрин может выполнять связывающую роль между коллагеном I типа и клетками [8, 9]. Доказано, что фибриноген и коллаген, как элементы внеклеточного матрикса, в состоянии оказать прямое влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и на остеогенез [25]. Исследованиями на двумерных (2D) монослойных культурах обнаружено, что фибриноген, наряду с фибронектином, является фактором наибольшего влияния на остеогенез и осаждение кальция [8]. Таким образом, фибрин/фибриноген и коллаген, являясь важнейшими протеинами межклеточного матрикса, взаимодействуют с клеточными и внеклеточными структурами синергично.

Все это является причиной часто наблюдаемой в клинической практике педиатра и гематолога сцепленности признаков дисплазии соединительной ткани и тромбо-геморрагических нарушений, характерных для дисфибриногемии (ДФГ) [10, 24]. Одним из примеров такой связи является гематомезенхимальная дисплазия.

**Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии (ГМД)** — группа наследственных геморрагических диатезов, в основе которых лежат как нарушения развития и структуры соединительной ткани, так и сопряженные с ними нарушения системы гемостаза. К ним относятся синдром Элерса — Данлос, синдром Марфана и юношеский кифосколиоз, синдром Квика (сочетание телеангиэктазии с дефицитом фактора Виллебранда), синдром отсутствия лучевой кости, тромбоцитопатии и дефицита X фактора свертывания крови, болезнь Хержманского — Пудлака (пигментные и мезенхимальные нарушения в сочетании с отсутствием в тромбоцитах плотных гранул) и др. [11, 12, 13]. Кроме геморрагических форм в клинике выделяются и малоизученные, но манифестно протекающие тромботические варианты ГМД, требующие особого внимания к данной категории пациентов, особенно на фоне хирургической патологии [12, 14].

Некоторые варианты ДФГ являются неотъемлемым “спутником” ГМД, при которой аномалия конечного этапа свертывания крови, наряду с более или менее выраженной дисфункцией сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и клиническими признаками синдрома мезенхимальной дисплазии (СМД), могут создавать ярко выраженную (нередко полиморфную) картину геморрагического диатеза и требовать активной коррекционной терапии [11, 12, 24]. Дети с СМД часто страдают хирургическими болезнями (ХБ): изменениями костного скелета - деформациями грудной клетки, болезнями позвоночника, деформацией конечностей, врожденными пороками развития бронхолегочной системы, сердца, брюшной стенки, почек, мочеточников, толстой кишки, офтальмопатиями, болезнями ЛОР-органов, требующими оперативного лечения [15, 16, 17]. Учитывая то, что нарушения гемостаза могут быть проявлениями тромбофилии, дисфибриногемии, коагулопатии со снижением уровня различных факторов свертывания, тромбоцитопатии как со снижением агрегации тромбоцитов, так и гиперагрегации последних, и клинически выражаться, как повышенной кровоточивостью с одной стороны, так и возникновением тромбозов с другой, необходимо детальное обследование и выявление таких больных во избежание осложнений в различных периодах хирургического вмешательства [18-21].

При изучении широкого списка литературных источников сложилось мнение, что нет единого понимания и суждения о вариантах гемостатических нарушений и методах их коррекции у детей с СМД и ХБ. До настоящего времени отсутствуют исследования по оценке клинической эффективности коррекции нарушений гемостаза у данной группы больных в различные операционные периоды.

**Цель исследования:** исследовать характер и структуру патологии конечного этапа свертывания у детей с синдромом мезенхимальной дисплазии с фоновой хирургической патологией.

**Материал и методы исследования:** Клиническая часть исследования выполнена на основе анализа результатов обследования и лечения детей, госпитализированных в стационар Иркутской государственной областной детской клинической больницы (ИГОДКБ) с 2004 по 2009 год. За указанный период в клинике наблюдалось 109 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с синдромом системной мезенхимальной дисплазии (СМД), имевших патологию системы гемостаза и хирургические заболевания. Среди пациентов наблюдалось 69 мальчиков (63,3 %) и 40 девочек (36,7 %). Все дети были разделены на две базисные группы. В первую (*группу лечения (ГЛ)*) - вошли 53 пациента, составивших

48,6 % от общего числа больных, у которых по совокупности данных анамнеза, физикальных, клинических и лабораторных симптомов были выявлены одновременно с хирургической патологией наличие СМД, нарушения в системе свертывания и которые получили предоперационную, интраоперационную и послеоперационную терапию по коррекции коагулологических нарушений. Во вторую группу – *группу клинического сравнения (ГКС)* вошли 56 (51,4 %) детей, имевших в анамнезе интра- и послеоперационные гемостазиологические осложнения, в связи с недиагностированными на предоперационном этапе нарушениями системы свертывания. *Контрольная группа* представлена 20 здоровыми детьми и подростками (в возрасте 8-17 лет), проходившими плановую консультацию гематолога в предоперационном периоде (перед проведением плановых хирургических вмешательств), у которых отсутствовали клинические проявления СМД и не выявлялось значимых нарушений в системе свертывания крови. При детальном клиническом обследовании у них не были обнаружены симптомы явной либо скрытой (пробы жгута, щипка) кровоточивости, признаки дисплазии соединительной ткани, изменения капилляров в зоне Киссельбахового сплетения, у девочек-подростков - продолжительные и/или обильные менструации.

Развернутый гематологический анализ крови исследовался на гематологическом анализаторе ХТ-2000i SYSMEX (Швейцария). Определение агрегационной функции тромбоцитов - на агрегометре HELENA AggRAM (Великобритания) под действием основных индукторов агрегации – АДФ, коллагена, ристоцетина, арахидоновой кислоты. Унифицированные методы исследования коагуляционного гемостаза выполнены на коагулометрах STA-R Evolution (Франция), DADE BEHRING BFT II (Германия), ACL-200 (Италия), STA-R Evolution (Франция), на спектрофотометре ROKI согласно существующим рекомендациям [22]. Иммунометрический анализ проводился на аппарате NICOCARD (Дания). Определение генетических полиморфизмов (гена бета-цепи фибриногена - FGB – полиморфизм с.-467G>A, гена бета-цепи фибриногена - FGB – полиморфизм с.-156 G>T, гена протромбина - F2 – полиморфизм с. 97G>A, гена тромбоцитарного рецептора фибриногена - ITGB3 – полиморфизм с.176T>C, гена коагуляционного фактора V - F5 – полиморфизм с.1601G>A, «мутация Лейдена»), гена интегрин альфа-2 - ITGA2 – полиморфизм с.750C>T, гена тромбоцитарного гликопротеина 1b - GP1BA – полиморфизм VNTR с.1234\_1272del39/ins39, гена тромбоцитарного гликопротеина 1b - GP1BA – полиморфизм с.482C>T, гена ингибитора тканевого плазминогена PAI1, гена метилентетрагидрофолатредуктазы - MTHFR – полиморфизм с.665 C>T, гена метилентетрагидрофолатредуктазы - MTHFR – полиморфизм с.1286A>C), гена метионинсинтазы - MTR – полиморфизм с.2756A>G, гена редуктазы метионинсинтазы - MTRR – полиморфизм с.66A>G, F7, F13, ассоциируемых с риском развития тромбофилии, - на детектирующем термоциклере ДТ-96 (Россия). Определялся уровень гомоцистеина в плазме и количество С-реактивного белка (СРБ) - маркера эндотелиолиза.

Полученные результаты лабораторного исследования у данной группы обследованных послужили основой для формирования группы клинического контроля (условно здоровые с отсутствием клинически значимых гемостазиологических дефектов).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Клинические проявления СМД у детей с ХБ включали в себя различные признаки соединительнотканной дисплазии (согласно принятым Национальным рекомендациям)[23]; причем у большинства пациентов было обнаружено сочетание 5 и более признаков мезенхимальной дисплазии. У подавляющего числа обследованных, среди обеих групп, преобладали признаки дисфункции покровных коллагенов (I и III типов), преобладали замедление заживления ран, мышечная гипотония, висцеральный спланхоптоз, в частности нефроптоз, тенденция к гиперэластичности кожи, ангиоэктазии, гипермобильность шарнирных суставов мелкого и среднего калибра, скелетные аномалии в виде деформации позвоночника, грудной клетки, конечностей, задержка физического развития, соединительнотканые микроаномалии (эпикант, гетерохромия радужной оболочки глаз, гипертелоризм глаз, экзофтальм, энофтальм; мягкие, деформированные ушные раковины, низко расположенные уши, большие торчащие уши, третий тип мочки уха, гипоплазия мочки; низкий рост волос на лбу, затылке; диастема, неправильный рост зубов, дополнительные зубы, неправильный

прикус, уздечка верхней губы, короткая уздечка языка; гипертелоризм сосков (у мужского пола); политемия, клинодактилия, синдактилия, олигодактилия, брахидактилия, сандалевидная щель и др.). Болезни мочевыводящей системы и почек у одного больного нередко сочетались с диспластическими пороками развития (удвоение лоханок, дистопия, кистозные образования и др.). Изменения в иммунограмме присутствовали у 34 (64,2 %) детей ГЛ и у 37 (66,1 %) пациентов ГКС. Всего проанализированы 58 клинико-инструментальных признаков/нозологических форм наиболее часто встречающихся при СМД. К ним относятся различные аномалии развития: 1) сердечнососудистой системы (54%); 2) органов зрения (3%); 3) ЛОР-органов (4%); 4) нервной системы (18%); 5) желудочно-кишечного тракта (42%); 5) бронхолегочной системы (12%); 6) мочевыделительной системы (32%); 6) эндокринной системы (9%); 7) иммунной системы (6%); 8) опорно-двигательного аппарата (42%); 9) репродуктивной системы (7%). Мультисистемные проявления СМД встречались более чем у 70% всех обследованных пациентов. Определение степени выраженности СМД у каждого конкретного пациента проводилось по сумме баллов (критерии Р. Beighton [7]). Тяжесть состояния больных СМД определялась четырьмя основными составляющими: 1) степенью выраженности внешних проявлений соединительнотканной дисплазии; 2) характером малых аномалий развития внутренних органов и систем; 3) течением, ассоциированной с СМД хронической соматической или психоневрологической патологии; 4) метаболическими нарушениями, отражающими состояние обмена соединительной ткани.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов позволило установить характер нарушений в системе гемостаза, на основании которого дети были распределены на ряд нозологических групп. Учитывая то, что ГМД представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначная клинической симптоматикой, и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев разделение на группы носило условный характер – по преобладанию более выраженного нарушения в определенном звене свертывания, так как характер патологии гемостаза часто являлся сочетанным. Такой широкий диапазон нарушений свертывания объяснялся сочетанием генетически обусловленных аномалий коллагена с генетически обусловленными нарушениями компонентов системы гемостаза.

У всех больных с проявлениями ГМД, среди прочих выявленных сдвигов в системе гемостаза, доминировали сочетанные нарушения: в ГКС – у 31 ребенка (28,4 %), в ГЛ – у 27 детей (24,8 %). Жалобы, обусловленные патологическими изменениями в системе свертывания у детей с ГМД, представлены в **табл. 1**.

#### **ТАБЛИЦА 1**

Диагностика нарушений в фибринолитическом звене системы гемостаза осуществлялась по разработанному автором диагностическому алгоритму [18]. При снижении уровня фибриногена, удлинении ТВ, смешанном типе кровоточивости, а также наличии тромбогенного риска проводилось определение: времени лизиса эуглобулиновых сгустков/ХIIа-зависимый фибринолиз, при нормальном уровне фибриногена в плазме, определялась активность фактора XII, плазминогена. Тесты 2 уровня включали исследование активности XIII фактора, определение ингибитора тканевого активатора фибриногена (РАI 1),  $\alpha_2$ -антиплазмина (%) выполнялись при нормальных показателях скрининговых тестов коагулограммы, но при наличии у больного геморрагического синдрома. С той же диагностической целью проводились тесты с ядовитыми гетерогенными коагулазами, как скрининговые (с ядом гюрзы или гадюки Рассела), так и подтверждающие (леботокс/эхитоксовый тесты).

Диагноз ДФГ выставлен 9 пациентам (8,3 %). Для более детального анализа состояния конечного этапа гемокоагуляции у больных с ДСТ были проведены тесты с ядами щитомордника обыкновенного (анцистрононовый), эфы многочешуйчатой (эхитоксовый) и гюрзы обыкновенной (леботоксовый). У 6 больных (5,5 %) имелись выраженные нарушения в ядовитых тестах (анцистрононовый тест, эхитоксовый тест). Случаи ДФГ с геморрагическим компонентом у большинства больных в течение нескольких лет расценивались врачами как различного рода тромбоцитопатии, в связи, с чем была необходимой детальная дифференциальная диагностика данных нарушений гемостаза. Высокая частота ДФГ у обследованных

пациентов может быть связана со значительной распространенностью синдрома ГМД как в российской популяции, так и среди детского населения Западной и Восточной Сибири [12, 19, 24].

Нарушение конечного этапа свертывания, как преимущественное нарушение системы гемостаза, выявлено у 16 детей (14,7 %). У 3-х детей (2,7 %) с нарушением конечного этапа свертывания имела место фоновая недостаточность активности фактора XIII, что, вероятно, способствовало еще большей дестабилизации процесса фибрино-/фибриногенеза, а также к нарушению барьерной функции эндотелия и являлось одной из причин развития геморрагических эквивалентов. На этапе первичной диагностики, то есть при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, подобного рода нарушения зачастую не обнаруживались и не верифицировались.

Вторичные ДФГ на фоне поражения печени (агрессивные хронические, в т.ч. аутоиммунные и лекарственные гепатиты, циррозы, опухолевый процесс, септическое поражение печени, ДВС-синдром) не рассматривались.

Современная гемостазиология основывается на активном исследовании генетических предикторов развития тромботических осложнений, в т.ч. у пациентов с СМД. Наследственные генетические полиморфизмы и мутации генов определяют аномальное строение молекул фибриногена, коллагеновых волокон и их клеточных рецепторов [25, 26].

В нашем исследовании был впервые проведен комплексный анализ патологических сдвигов в системе гемостаза, выявленных у данного контингента больных с тромбогенными аллельными ДНК-полиморфизмами, позволившими уточнить и верифицировать структуру тромбофилических сдвигов у пациентов как с СМД, так и с нарушениями конечного этапа процесса гемокоагуляции. Результаты генетического скрининга представлены в **табл.2**.

#### **ТАБЛИЦА 2**

Выявленные генетические предикторы развития тромботических состояний указывают на высокую частоту (87,5-100%) обнаружения комбинированных тромбогенных полиморфизмов у пациентов с СМД (полиморфизмы в генах фолатного цикла, тромбоцитарных GP, определяющих связь тромбоцитов с функциональными центрами молекулы фибриногена. Реже (в среднем в 33,3%), а также маркеры аномалии фибринолиза - полиморфизмы в гене PAI-1 (особенно гомозиготные варианты), свидетельствующие о нарушении чувствительности аномального фибриногена к плазмину. Лишь у трети пациентов с подтвержденными ДФГ (в объеме выполненных тестов) установлено гомозиготное носительство полиморфизмов в  $\beta$ -цепи FGB (156 G>T). Данное обстоятельство подтверждает, что у пациентов с СМД чаще выявляются структурно-функциональные аномалии фибриногена и комбинированные тромбогенные полиморфизмы, усугубляя тромбогенный сценарий развития фоновой патологии, и, несомненно, должно учитываться при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дети с мезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии составляют группу риска по развитию геморрагических и тромботических осложнений, в том числе обусловленные нарушениями гемостаза в конечном звене свертывания. При использовании специальных методов исследования нарушения в системе гемостаза обнаруживаются в следующем соотношении: превалирующие изменения коагуляционного гемостаза у 53,2 %, патологические сдвиги тромбоцитарного гемостаза у 19,3 %, тромбогенные нарушения и патология конечного этапа свертывания у 27,5%. Стандартная гемостазиограмма не позволяет выявить аномальные состояния в виде дисфункции тромбоцитов, умеренного снижения активности факторов свертывания, тромбофилических нарушений и изменений в конечном звене свертывания, в то же время, усовершенствованный нами диагностический алгоритм у детей с гематомезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии, обеспечивает качественную оценку гемостатических нарушений в 100% случаев и позволяет профилактировать осложнения в периоперационных периодах, уменьшить сроки послеоперационной госпитализации и существенно улучшить послеоперационную реабилитацию данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2002. 240 с.
2. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 364 с.
3. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis // *Thromb. Res.* 1996. 83 (1). P. 1-75.
4. Баркаган З.С. От больного к открытию: традиционный путь распознавания ранее неизвестных болезней и компонентов биологических систем // *Терапевтический архив.* 2004. Т.76 (№7). С. 92–96.
5. Doolittle R. Fibrinogen and fibrin // *Ann. Rev. Bioch.* 1984. 53. P. 195-229.
6. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2007. № 2. С.26-29.
7. Beighton R. Inherited disorders of sceleton, Churchill livigstone. Edinburg. 1988. P. 403 – 433.
8. Linsley C., Wu B., Tawil B. The effect of fibrinogen, collagen type I, and fibronectin on mesenchymal stem cell growth and differentiation into osteoblasts // *Tissue Eng. Part A.* 2013. 19 (11-12). P. 1416-1423.
9. Reyhani V., Seddigh P., Guss B., Gustafsson R., Rask L., Rubin K. Fibrin binds to collagen and provides a bridge for  $\alpha V\beta 3$  integrin-dependent contraction of collagen gels // *Biochem. J.* 2014. 460. P. 46-48.
10. Liao Z., Xu. S., Tang H., et al. Pathogenesis study of inherited dysfibrinogenemia // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014. 94 (10). P 742-746.
11. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей. СПб, 2009. 704 с.
12. Стуров В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови при синдроме мезенхимальной дисплазии клинико-лабораторные и структурно-функциональные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2008.
13. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2004.
14. Суханова Г.А., Котовицкова Е.Ф., Буевич Е.И., Момот А.П. и др. Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза // В кн.: *Проблемы патологии системы гемостаза.* Бийск. 2007. С. 225–228.
15. Котов И.И., Еришов Е.Г. Лечение паховой грыжи ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2007. Т.17 (№1). С. 546-547.
16. Кулешова О.Н., Зайдман А.М., Садовая Т.Н., Лукиша Е.Б. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией // *Хирургия позвоночника.* 2008. № 1. С. 27–31.
17. Неймарк М.И., Момот А.П., Зиновьева И.Е. Профилактика венозного тромбозмболизма фраксипарином у больных, перенесших большие ортопедические операции на нижних конечностях // *Гематология и трансфузиология.* 2007. Т. 52 (№ 3). С. 9-13.
18. Фирсова Л.В., Умнова С.Ю., Толмачева О.П., Ованесян С.В., Шеффер Ю.А., Карташова Н.В. Нарушения гемостаза у детей с хирургической патологией на фоне мезенхимальной дисплазии. *Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2008. Т. 61 (№ 3). С 171-173.
19. Фирсова Л.В. Проявления гематомезенхимальной дисплазии у детей с хирургической патологией // *Сибирский медицинский журнал.* 2009. Т. 85 (№ 2). С 88-92.
20. Фирсова Л.В., Стальмахович В.Н. Сравнительный анализ течения интра- и послеоперационных периодов у детей с гематомезенхимальной дисплазией и хирургической патологией // *Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2011. ч. 1. № 1. С. 163-167.
21. Фирсова Л.В., Стальмахович В.Н. Диагностика тромбофилических нарушений у детей с хирургической патологией и гематомезенхимальной дисплазией // *Сибирский медицинский журнал.* 2012. Т. 109 (№ 2). С. 123-125.
22. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб, 2009. 208 с.
23. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазии) структуры и функции соединительной ткани, Москва, 2008.

24. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногемии: современное состояние проблемы клинко-лабораторной диагностики и направленной терапии // Гематология и трансфузиология. 2005. Т.50 (№ 5). С. 35–40.
25. DeLoughery T.G. Coagulation abnormalities and cardiovascular disease // Curr. Opin. Lipidol. 1999. 10 (5). P. 443-448.
26. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // Blood. 2000. 95 (5). P. 1517-1532.

**Клинические проявления нарушений свертывания у пациентов с гематомезенхимальной дисплазией (n=109)**

Нарушения системы гемостаза.	ГКС (n = 56)		ГЛ (n = 53)	
	абс.	%	абс.	%
Рецидивирующие носовые кровотечения (epistaxis)	35	50,9	27	62,5
Кровотечения со слизистой полости рта, кишечные, из мочевыводящих путей, из пупочной ранки, ЖКТ, меноррагии, внутрисуставные	12	7,6	4	21,5
Кровотечения после экстракции и смены зубов	7	7,5	4	12,5
Кровотечение после травматического эпизода, порезов, ранок, мест инъекций	10	24,5	3	16,1
Кровотечения послеоперационные (швы, раны, дренаж, носоглоточное)	40	22,6	2	71,4
Появление гематом и (или) экхимозов в послеоперационной области	9	15,1	8	16,1
Кровотечение во время операции.	10	9,4	5	17,9
Отсроченные кровотечения.	1	7,5	4	1,8
Легкое появление экхимозов, их длительное «цветение»	25	45,3	24	44,6
Появление петехиальной сыпи	7	7,5	4	12,5
Появление гематом	9	11,3	6	16,1
Замедленная регенерация кожи	4	1,9	1	7,1
Снижение уровня тромбоцитов	2	1,9	1	3,6
Кровоизлияния в головной мозг в анамнезе	5	5,7	3	8,9
Тромботический эпизод в анамнезе	2	1,9	1	3,6

*Примечание: ГЛ – группа лечения (основная группа пациентов), ГКС – группа клинического сравнения).*

**Структура и частота тромбогенных мутаций/полиморфизмов у пациентов с дисфибриногенемиями и нарушениями конечного этапа свертывания**

<i>Показатель</i>	<i>Пациенты</i>		
	<b>ДФГ</b>	<b>Нарушение конечного этапа свертывания</b>	<b>Дефицит активности F XIII</b>
<b>Всего пациентов</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>3</b>
Гомозиготные мутации PTG (F2 - полиморфизм с. 97G>A).	0	0	0
Гетерозиготные мутации PTG (F2 - полиморфизм с. 97G>A).	2 (22,2%)	1 (6,25%)	0
F5 - полиморфизм с.1601G>A, «мутация Лейдена», гетерозиготный.	1 (11,1%)	2 (12,5%)	0
Гомозиготные мутации ингибитора активатора плазминогена PAI-I.	3 (33,3%)	5 (33,3%)	2 (66,6%)
Гетерозиготные мутации ингибитора активатора плазминогена PAI-I.	3 (33,3%)	4 (25%)	1 (33,3%)
Гомозиготные мутации генов фолатного цикла (MTHFR – полиморфизм с.665 C>T, MTHFR – полиморфизм с.1286A>C, MTR – полиморфизм с.2756A>G, MTRR – полиморфизм с.66A>G) с нормальным уровнем гомоцистеина.	<b>9 (100%)</b>	<b>14 (87,5%)</b>	3 (100%)
Гомозиготные мутации генов фолатного цикла с гипергомоцистеинемией.	3 (33,3%)	9 (56,2%)	0
Гетерозиготные мутации генов фолатного цикла (MTHFR – полиморфизм с.665 C>T, MTHFR – полиморфизм с.1286A>C, MTR – полиморфизм с.2756A>G, MTRR – полиморфизм с.66A>G)	<b>9 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	3 (100%)
Гомозиготные мутации в генах тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA - полиморфизм VNTR с.1234_1272del39/ins39).	2 (22,2%)	4 (25%)	1 (33,3%)
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – полиморфизм с.482C>T).	3 (33,3%)	3 (18,7%)	2 (66,6%)
Гомозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – полиморфизм с.176T>C)	3 (33,3%)	4 (25%)	1 (33,3%)
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – полиморфизм с.176T>C)	5 (55,5%)	<b>10 (62,5%)</b>	1 (33,3%)
Гомозиготные мутации гена интегрин альфа-2 (ITGA2 - полиморфизм с.759C>T)	2 (22,2%)	<b>4 (25%)</b>	1 (33,3%)
Гетерозиготные мутации гена интегрин альфа-2 (ITGA2 - полиморфизм с.759C>T)	2 (22,2%)	<b>5 (33,3%)</b>	1 (33,3%)
Гомозиготные мутации гена β-цепи FGB (полиморфизм с.-156 G>T)	2 (22,2%)	<b>5 (33,3%)</b>	0

Гетерозиготные мутации гена $\beta$ -цепи FGB (полиморфизм с.-156 G>T)	1 (11,1%)	3 (18,7%)	1 (33,3%)
Гомозиготные мутации гена $\beta$ -цепи FGB (полиморфизм с.-467G>A)	1 (11,1%)	2 (12,5%)	1 (33,3%)
Гетерозиготные мутации гена $\beta$ -цепи FGB (полиморфизм с.-467G>A)	1 (11,1%)	1 (6,25%)	1 (33,3%)

*Примечание: ДФГ – дисфибриногенемия, расшифровка генетических полиморфизмов указано в главе «Материалы и методы».*

***ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:***

***Стуров Виктор Геннадьевич – д.м.н., врач-гематолог-гемостазиолог Медицинского Консультативного Центра ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава РФ, профессор центра постдипломного образования медицинского факультета ФГБОУ ВПО НГУ Минобрнауки РФ.***

***Адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52***

***E-mail: sturov@mail.ru***