

В.Г. Арсентьев¹, К.И. Пшеничная¹, А.В. Суворова², Н.П. Шабалов¹

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

² Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, РФ

У больных с различными видами врожденных гемостазиопатий нередко обнаруживаются признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ). У 43% больных гемофилией выявляются признаки мезенхимальной дисплазии, у этих больных суставные поражения прогрессировали больше, артропатии с инвалидизацией формируются чаще, чем у больных гемофилией без признаков дисплазии. Также для этих больных характерны петехиальные высыпания и экхимозы [1]. Гемофилия на фоне ДСТ протекает, как правило, в виде тяжелой формы и характеризуется смешанным типом кровоточивости [2]. Высокая частота сочетания ДСТ с дисфункциями системы гемостаза легла в основу концепции о гематомезенхимальных дисплазиях (ГМД), сформулированной З.С. Баркаганом [3–5].

ГМД — группа врожденных заболеваний соединительной ткани (СТ) с недостаточным или аномальным развитием коллагеновых структур, приводящих к неполноценности сосудистой стенки, связочного аппарата, клапанов и хорд сердца, кожи, скелета и других стромальных образований, сочетающихся с геморрагическим синдромом и нарушениями в системе гемостаза. ГМД являются самостоятельной группой геморрагических диатезов, отличающейся от коагулопатий, вазопатий и тромбоцитопатий. Характерной чертой ГМД является сочетанный характер нарушений при первичной роли неполноценности мезенхимального листка, в частности, стенок сосудов; при этом могут быть нарушены все звенья системы гемостаза. Неполноценность эндотелия и субэндотелиаль-

ных структур проявляется телеангиоэктазиями, артерио-венозными фистулами и эрозивно-язвенными изменениями слизистых оболочек. Частыми проявлениями ГМД являются слабость связочного аппарата, гиперэластичность кожи, пролабирование створок клапанов сердца, особенности строения скелета. Эти сдвиги часто сочетаются с иммунной недостаточностью, повышенной чувствительностью к инфекциям. Особенно для ГМД характерно сочетание нескольких типов кровоточивости (тромбоцитарного и сосудистого, коагуляционного и сосудистого и др.) [3–5].

Геморрагические проявления являются одним из облигатных синдромов системных мезенхимальных дисплазий, характеризуются ранним дебютом и рецидивирующим течением и по структуре нарушений в системе гемостаза весьма неоднородны (ангиопатии 12,3%, тромбоцитопатии 25,5%, синдром Виллебранда 11,5%, гемофилия 4,3%, их комбинации 45%). Клиническими эквивалентами указанных нарушений являются рецидивирующие геморрагические проявления в 88,5% случаев. С возрастом повышается частота тромбоцитических осложнений. Наиболее значимы эти сдвиги при дифференцированных ДСТ [6]. Самое раннее упоминание о тромбоцитарных дисфункциях при синдроме Элерса–Данло (СЭД), найденное нами, относится к 1965 г. [7]. В дальнейшем у больных с ДСТ были описаны тромбоцитарные дисфункции, проявлявшиеся клинически в виде легкого геморрагического синдрома, а лабораторно — как нарушения высвобождения и снижение агрегации под действием коллагена [8].

Хорошо известные клиницистам проявления микроциркуляторного типа кровоточивости (петехии и синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоизлияния в склеры и на видимых слизистых оболочках, меноррагии, микрогематурия) встречаются у больных с ДСТ с наибольшей частотой. Кроме того, вероятны продолжительные кровотечения при мелких повреждениях, а также нарушение их заживления, поскольку процессы регенерации непосредственно зависят от функциональной активности тромбоцитов [9]. Типичным признаком данного типа кровоточивости является интенсивное кровотечение во время и сразу после травмирующих вмешательств: экстракции зуба, аденотомии, подрезания уздечки языка; возможна повышенная контактная ранимость слизистых оболочек при фиброгастроскопии, цистоскопии и других процедурах. Женщины и девушки имеют склонность к самопроизвольным прерываниям беременности, обильным кровопотерям после аборт и родов. В последние годы появилось достаточно большое число наблюдений повышенной кровоточивости у новорожденных в виде описанных выше кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, а также внутричерепных кровоизлияний и кровоточивости пупочной ранки

[10, 11]. Частота подобного сочетания, по данным литературы, колеблется в широких пределах и составляет от 20,2 до 76–78,9% [12, 13].

Если в клинических характеристиках синдромов ДСТ геморрагические проявления описываются давно [7, 8], а тромбоцитические — недавно [14], то расшифровка патогенеза этих проявлений неоднозначна. Так, в подробном клиническом и молекулярно-генетическом исследовании классического СЭД утверждается, что «... геморрагические изменения (множественные экхимозы, кровоизлияния, кровоточивость) возникают при нормальном коагуляционном статусе, что важно для дифференциальной диагностики и должно обязательно учитываться при оперативных вмешательствах» [15]. С другой стороны, ... «было установлено, что в основе патогенеза кровоточивости при ГМД лежат генетически обусловленные нарушения в разных звеньях гемостаза, включая дисфункцию эндотелия, дефицит фактора Виллебранда, дисфункцию тромбоцитов и патологию конечной фазы свертывания крови, чаще связанную с замедлением полимеризации мономеров фибрина» [16]. Обе публикации датированы 2007 годом, весь смысл противоречия в том, что первое заключение сделано генетиками, а второе — гемостазиологами. Несомненно, имеет значение методический подход и технический уровень исследования системы гемостаза. По мере роста интереса к проявлениям ДСТ идет накопление фактических данных, в том числе новых сочетаний нарушений как в системе гемостаза, так и в других органах и системах организма.

Цель настоящего обзора — определение структуры нарушений в системе гемостаза при различных клинических вариантах ДСТ, уточнение особенностей патогенеза выявленной патологии.

При одном из типов синдрома СЭД описано явление дерматоспараксиса — отслаивающаяся рвущаяся кожа, спонтанные кровотечения и кровоизлияния [15, 17]. Для иллюстрации характера геморрагического синдрома у 326 детей с ДСТ [13] приводим собственные наблюдения (см. таблицу).

По результатам исследования 243 взрослых пациентов с ГМД, носовые кровотечения отмечались у 75,7%, меноррагии — у 34,6%, у 2,5% больных было кровохарканье и у 2,1% — кровоизлияния в сетчатку глаза [14]. Носовые кровотечения преобладают в структуре геморрагического синдрома при ДСТ, по данным практически всех исследователей данной проблемы [1, 13, 18]. Примерно у 1/3 пациентов отмечался смешанный тип кровоточивости [6, 14, 19].

З.С. Баркаганом и Г.А. Сухановой предложена *патогенетическая классификация геморрагического синдрома при ГМД* [14]:

I. Геморрагическая телеангиэктазия без других нарушений гемостаза.

II. Нарушения тромбоцитарного гемостаза:

Таблица

**Клиническая характеристика
геморрагического синдрома у детей с ДСТ**

Клинические проявления	Кол-во больных	%
Носовые кровотечения продолжительностью до 3 ч	287	88,0
Носовые кровотечения, остановленные с помощью тампонады, продолжительностью более 3 ч	6	1,8
Кровотечения из десен	6	1,8
Меноррагии	13	4,0
Кровотечения из лунки удаленного зуба	4	1,2
Микрогематурия	37	11,4
Контактные кровотечения при эндоскопии	3	0,9
Длительные кровотечения при ранениях языка	2	0,6
Послеоперационный гемоторакс после торакопластики	4	1,2
Петехии и экхимозы	164	50,5
Кровоизлияния в склеру	4	1,2
Гематомы	10	3,0
Гемартрозы	3	0,9
Значительные кровопотери во время операций	2	0,6

А. Дисфункция тромбоцитов:

1. Дизерегационные тромбоцитопатии, в т. ч.:

- с нарушением реакции высвобождения;
- с нарушением адгезии тромбоцитов;
- с нарушением ретракции сгустка;
- с тромбоцитопенией.

2. Изолированное нарушение адгезии тромбоцитов.

3. Изолированное нарушение доступности тромбоцитного фактора — ПФ-3.

4. Изолированное нарушение ретракции кровяного сгустка.

В. Тромбоцитопения.

III. Дефицит фактора Виллебранда, в т. ч.:

- с телеангиэктазией (синдром Квика);
- с нарушением доступности ПФ-3 (синдром Виллебранда–Юргенса);
- с тромбоцитопенией.

IV. Нарушения коагуляционного гемостаза:

1. Дефицит факторов свертывания крови, в том числе дефицит фактора X или VII при ТАР-синдроме;

2. Диспротромбинемии;

3. Дисфибриногенемии, в т. ч. с нарушением полимеризации фибрин-мономеров.

V. Комбинированные нарушения в разных звеньях системы гемостаза:

1. Сочетание тромбоцитопатии с нарушением конечного этапа свертывания крови;

2. Сочетание дефицита фактора Виллебранда с тромбоцитопатиями;

3. Сочетание дефицита фактора Виллебранда с нарушением полимеризации фибрин-мономеров.

Если применить принцип ранжирования к фактическим данным, то первое ранговое место занимают тромбоцитопатии, второе — дефицит фактора Виллебранда (ФВ) или аномалии его структуры, третье — нарушения в конечном этапе свертывания [2, 7, 13, 14, 19].

У пациентов с ДСТ по частоте второе место занимает смешанный, микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости. Он наблюдается при сочетании ДСТ и болезни или синдрома Виллебранда. ФВ участвует как в тромбоцитарных, так и в плазменных реакциях гемостаза, поэтому в подобных случаях, кроме перечисленных выше симптомов микроциркуляторного типа кровоточивости, отмечается склонность к образованию гематом, в том числе кефалогематом у новорожденных. Кровотечения могут быть обильными, продолжительными и часто имеют рецидивирующий характер.

При обследовании 270 детей, страдающих наследственными тромбоцитопатиями (НТП), у 72 (27%) выявлено наличие системной ГМД. Геморрагические проявления возникали у них в среднем в возрасте до 1,5 лет, у детей с НТП — в 3–4,5 года [1]. Преобладают сочетанные нарушения в системе гемостаза, в плазме отмечен дефицит Са, Мн, Mg. Описаны признаки ГМД:

1) геморрагический синдром по смешанному и микроциркуляторному типам;

2) наличие более 5 стигм дизэмбриогенеза;

3) УЗИ-критерии, подтверждающие наличие соединительнотканной дисплазии;

4) комбинированные лабораторные сдвиги [1].

Соотношение частоты геморрагических к частоте тромботических проявлений при ДСТ составляет от 78:22 до 93,5:6,5 [2, 19]. Средний возраст реализации тромботических проявлений при ДСТ составил $32,7 \pm 2,7$ года, данные осложнения мало актуальны для детей. Можно отметить значительное нарастание частоты тромботических проявлений с возрастом больных. У 60,5% больных с ДСТ и тромбозами были выявлены ангиодисплазии. Наиболее часто встречающаяся наследственная ангиодисплазия у детей с ДСТ — патологическая извитость верхней сонной артерии. Основным звеном патогенеза нарушений мозгового кровообращения у таких детей являются локальные нарушения гемодинамики с турбулентностью и увеличением скорости кровотока в зоне наибольшей деформации сосуда, со значительным снижением кровотока за зоной извитости, в том числе в средней мозговой артерии [18, 20].

Одним из распространенных синдромов при ДСТ является комплекс вегетативных дисфункций. Это служит принципиально важным фактом при рассмотрении механизмов развития гемостазиопатий. Хорошо известна связь функциональной

активности тромбоцитов и состояния вегетативного отдела нервной системы [4, 10, 21]. Было показано, что различные виды синдрома вегетативной дисфункции (СВД) встречаются у детей с НТП с частотой 51,9%, в то время как в целом у детей в популяции по России эта величина составляла 19,9%, а у подростков достигала 25% [22]. Развитие геморрагического синдрома связано не только с неполноценностью СТ, но и с несостоятельностью сократительного миофибриллярного аппарата тромбоцитов и ассоциировано с вегетативными нарушениями. При этом наиболее характерными являются нарушения на такой индуктор агрегации, как коллаген [23]. Известно также, что наличие СВД способствует развитию тромбоцитарных дисфункций даже у лиц без предшествующей тромбоцитопатии, то есть по типу приобретенных тромбоцитопатий [4, 21, 23]. Поскольку СВД является одним из основных клинических симптомокомплексов у пациентов с ДСТ, можно ожидать у них и опосредованного действия на систему гемостаза с преобладанием процессов угнетения механизмов первичного гемостаза. Это является еще одним из путей взаимодействия механизмов системы гемостаза с нарушениями, типичными для ДСТ.

Число сочетаний аномалий костно-суставного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения (эктопия и вывихи хрусталика и др.) с кровоточивостью и различными нарушениями функции тромбоцитов и сосудистого гемостаза огромно. Во всех случаях врожденных аномалий костей и суставов, сердца и сосудов, эластичности и пигментации кожи, неправильного развития мускулатуры и врожденных неврологических расстройств следует тщательно собирать личный и семейный геморрагический анамнез, проверять состояние гемостаза. И наоборот, при наличии кровоточивости необходимо обращать внимание на физический статус больных, наличие скелетных, суставных, мышечных и кожных аномалий [3].

Агрегация тромбоцитов является конечным этапом цепи биохимических процессов, включающих рецепцию индуктора на внешней мембране клетки, передачу сигнала по системе вторичных посредников, активацию рецепторов фибриногена и образование межклеточных фибриновых мостиков. Нарушения агрегационной функции тромбоцитов с АДФ различных концентраций при ДСТ выявлены у 72% детей [24, 25].

Эластические волокна СТ, по имеющимся до настоящего времени сведениям, имеют вполне определенные механизмы участия в системе гемостаза. Это позволяет ожидать проявлений геморрагического диатеза у лиц с соответствующим дефектом СТ. В сосудах с низкой скоростью сдвига происходит адгезия тромбоцитов к эластину через белок-посредник фибронектин. Отмечено отчетливое снижение его уровня в крови больных с ДСТ [6]. Фибронектин, в свою очередь, образуется в одном из

компонентов СТ — клетках эндотелия, и участвует в последующих репаративных реакциях, создавая субстрат для пролиферации другого компонента СТ — фибробластов. Таким образом, совершенно очевидно участие сосудистой стенки в реакциях гемостаза и неизбежен вывод о возможных нарушениях течения нормальных гемостатических процессов при изменении состояния ее структурных компонентов и процессов сосудистой регуляции.

Можно предположить, что при нарушениях в структуре коллагена I и III типов процесс тромбоцитарной адгезии будет нарушен. Известно также, что коллаген активирует ФВ, находящийся непосредственно в сосудистой стенке. Если учесть, что именно его значение наиболее существенно в формировании первичного тромба [9], то можно ожидать нарушений функциональной активности тромбоцитов при ДСТ и подобным косвенным путем. Не менее значимо для развития реакций гемостаза взаимодействие тромбоцитов с коллагеном, как сильным агрегантом. Именно благодаря контакту с коллагеном запускается механизм проведения сигнала активации, направленной на осуществление конечной агрегации тромбоцитов, нарушения которой также вполне вероятно ожидать при наличии коллагенопатий.

Механизмы снижения функциональной активности тромбоцитов вследствие измененной структуры коллагена не исчерпывают весь комплекс нарушений первичного звена гемостаза у больных с ДСТ. Описаны дефекты мембранных и цитоплазматических механизмов проведения сигнала непосредственно в самом тромбоците, приводящие к нарушениям агрегации. Было показано наличие самостоятельного мембранного дефекта тромбоцитов при ДСТ, протекающего с нарушением реакций высвобождения и транспорта внутриклеточного кальция, отмечена роль гормонального дисбаланса в развитии и усугублении дефектов СТ; предложено включить в комплексное обследование больных с НТП определение маркеров ДСТ [13]. Примечательно, что гипермобильность суставов чаще отмечали у гиперэстрогенных девушек. По мере нарастания тяжести ДСТ в структуре овариальных дисфункций увеличивался удельный вес задержки полового развития и ювенильных маточных кровотечений. Впервые появляющийся геморрагический синдром у подростков часто обусловлен вторичными нарушениями гемостаза. Для его устранения требуется лечение основного заболевания — ВД и гормональных нарушений.

Рабочая гипотеза нарушений сосудистотромбоцитарного гемостаза при ДСТ:

1) изменения цитоскелета тромбоцитов, связанные с деполяризацией актина, а также с нарушением кальциевого гомеостаза в клетке сопровождаются нарушением преагрегационной трансформации тромбоцитов и высвобождения серотонина. Наследственный дефект синтеза опорно-сократитель-

ных белков — один из компонентов механизма тромбоцитарных дисфункций при ДСТ [7, 8];

2) формирование системной мембранопатии в клетках, осуществляющих активный фосфорно-кальциевый обмен (тромбоциты, эндотелиоциты, остеобласты, эпителий канальцевого аппарата почек и др.) [26, 27];

3) феномен «преждевременного высвобождения» кальция из тромбоцитов в плазму при центрифугировании (swelling-эффект) — маркер мембранопатии с формированием спонтанной агрегации на фоне высокой скорости сдвига при увеличении скорости кровотока в суженных и деформированных сосудах [28];

4) изменение плотности адренорецепторов на мембранах тромбоцитов, обусловленное генетически и приобретенное при стойких реологических нарушениях [29];

5) стойкие нарушения реологии при ангиодисплазиях, повышенной трабекулярности, ложных хордах, дубликатурах клапанов способствуют формированию дефектов эндотелия, гиперагрегации тромбоцитов [18, 30];

6) смещение динамического равновесия между синтезом тромбосана и простаглицина с переходом от геморрагий до тромбозов в связи с изменением атромбогенных свойств эндотелия [27].

Практически все исследователи отмечают нарушения в конечном этапе свертывания крови у больных с ДСТ, причем эти нарушения изменяли клиническое течение других заболеваний, протекавших на фоне ДСТ [2, 16, 19, 31]. Так как при геморрагическом синдроме в таких случаях отмечались удлинение тромбинового времени, ядовитых проб (эхитоксовое и анцистрононое время), замедление полимеризации фибрин-мономеров, такие изменения трактуются как дисфибриногенемия, то есть нарушение структуры и функции фибриногена [32, 33]. Аномальные фибриногены представляют собой редкие, генетически фиксированные варианты этого белка с аминокислотными заменами. Более часто встречаются структурные варианты фибриногена, обусловленные скоростью или полнотой процесса фосфорилирования во время воспалительной ситуации «острой фазы». Установлено замедление процесса полимеризации фибрин-мономеров при избытке остатков сиаловой кислоты. Именно такой вариант молекулы фибриногена характерен для его фетального варианта со сниженной чувствительностью к тромбину [34]. Проведенные исследования системы гемостаза у больных с циррозом печени, с ДСТ и у новорожденных с задержкой внутриутробного развития выявили аналогичные изменения системы гемостаза (удлинение тромбинового, анцистрононого времени и нарушения агрегационной функции тромбоцитов) [33].

Фибриноген синтезируется в печени и представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 34кД. Печень же является местом и синтеза

и распада коллагена, причем равновесие между синтезом и распадом определяет течение воспалительного процесса и формирование фиброза. СТ — система, интенсивно функционирующая, генетически обусловленное изменение структуры и функции коллагена при ДСТ не могло не повлечь за собой изменений межклеточного матрикса. Генетическая близость не просматривается — все три типа цепей фибриногена кодируются в хромосоме 4, следовательно, связь функциональная и осуществляется она в печени. Высокая частота дисфибриногенемий у больных ГМД неслучайна, учитывая генетическую связь процессов синтеза и распределения элементов СТ и фибриногена. Установлено, что гены α_1 - и α_2 -цепей коллагена IV и гены витамин-К-зависимых факторов свертывания VII и X картированы рядом на 13q34, поэтому аномалии, транслокации и другие нарушения в этих локусах могут сопровождаться сочетанными нарушениями развития СТ и дефицитом факторов VII и X [27, 35]. Сочетание ДСТ с нарушениями гемостаза является частым и закономерным явлением. Больные с ГМД относятся к группам риска по кровоточивости, что необходимо учитывать в ортопедических центрах, так как им часто проводятся корригирующие оперативные вмешательства [6].

Рекомендации пациентам с ДСТ, страдающим также признаками повышенной кровоточивости, должны включать отмену использования медикаментозных средств, подавляющих активность гемостатических процессов. Основные группы препаратов, вызывающих неадекватную реакцию со стороны системы гемостаза у больных с ДСТ: блокаторы кальциевых каналов, ноотропы с дезагрегантными свойствами, блокаторы обратного захвата серотонина (антидепрессанты) и дезагреганты. В то же время точная диагностика и адекватная предоперационная подготовка позволяют избежать массивных кровотечений при ортопедических операциях и достичь стойкого клинического эффекта в лечении больных с келоидными рубцами и контрактурами [13].

Основные методы лечения геморрагического синдрома у пациентов с ДСТ включают в себя использование средств местного и общего действия. По преобладающему механизму действия гемостатические средства могут подразделяться на ангиопротекторы (доксидум, препараты кальция, троксевазин, аскорбиновая кислота, рутин и др.), препараты антифибринолитического действия (ϵ -аминокапроновая, амбен, апротинин), стабилизаторы биологических мембран (препараты кальция и магния; этамзилат или дицинон; средства, стимулирующие внутриклеточные биоэнергетические процессы — витамины А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, В_С, С, Е, рутин, липоевая кислота, оротат калия, глютаминовая кислота) и др. К последним относятся препараты различного механизма действия на реакции гемостаза: растительные сборы (кра-

пива, тысячелистник, красный клевер, водяной перец, плоды шиповника, душица, спорыш и др.), комплексные препараты (Олигогал-S, Триовит, Окситекс, Селцинк-плюс, Аевит и др.). Имеются основания рекомендовать пациентам модуляторы синтеза глюкозаминогликанов, стимуляторы коллагенообразования (хондроитинсульфат) [6].

Лечение проводится курсами продолжительностью от 2 недель и более с частотой, определяемой индивидуально для каждого пациента в зависимости от частоты и тяжести геморрагических проявлений. Предпочтительнее включать в лечебную программу препараты из нескольких групп, с разными механизмами действия. Многие из медикаментозных препаратов в равной мере могут быть использованы в комплексной терапии ДСТ и гемостазиопатии. Большинство из них являются неспецифическими гемостатиками, многие используются в комплексном лечении ДСТ. Это демонстрирует единство процессов, происходящих в организме, обуславливающие и единство терапевтических подходов. Гемостатические средства представлены также препаратами, назначаемыми в urgentных ситуациях, оказывающих быстрый гемостатический эффект (свежезамороженная плазма, аргинин-вазопрессин, дицинон парентерально, рекомбинантный активированный фактор VII — Ново-Севен) и средствами, перечисленными выше, для курсового использования как с лечебной, так и с профилактической целью.

Заключение

По результатам наших исследований и литературных источников можно сделать следующее заключение: только дерматоспараксис — харак-

терное клиническое проявление геморрагического характера при ДСТ. В подавляющем большинстве и клинические проявления геморрагического характера, и тромбозы, как и их лабораторные маркеры, неспецифичны. Они не ассоциируются с определенным вариантом коллагенопатии.

Диагностическим критерием ДСТ можно считать само наличие геморрагических, реже тромботических проявлений на момент осмотра или в анамнезе. Без уточнения механизма нарушений системы гемостаза у больных с ДСТ медикаментозная коррекция опасна.

Нарушения в системе гемостаза могут иметь место у значительного числа пациентов с ДСТ и, в первую очередь, с наследственными коллагенопатиями. Непосредственные механизмы нарушения системы гемостаза весьма разнообразны и лежат как в сфере взаимодействия факторов гемостаза с различными структурами СТ, так и в особенностях самих участников гемостатического процесса: тромбоцитов, сосудистой стенки, факторов свертывания крови. Нарушения могут иметь как геморрагическую, так и тромботическую направленность, распространяться на различные реакции гемостаза, но преобладающими являются дефекты тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза.

В клинической картине преобладают признаки кровоточивости микроциркуляторного, реже — смешанного типа. Диагностика гемостазиопатий у детей с ДСТ может и должна осуществляться на ранних этапах болезни. Лечебные мероприятия, направленные на купирование и профилактику геморрагического синдрома следует рассматривать как непременную составляющую в комплексном лечении детей с ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чупрова А.В., Антонов А.Р., Стуров В.Г. Нарушения системы гемостаза и особенности обмена эссенциальных био-металлов при геморрагических мезенхимальных дисплазиях у детей. Педиатрия, 2002; 81(6): 15–21.
2. Тадыжекова Л.А. Нарушения конечного этапа свертывания крови при гемофилии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2004.
3. Баркаган З.С., Перегудова И.Г., Суханова Г.А., Соломина Т.И. О нарушениях свертывания крови у больных мезенхимальными дисплазиями. Гематол. и трансфузиол. 1993; 38 (5): 28–30.
4. Баркаган З.С., Бельх В.И., Моисеева Н.В. Невритическая кровоточивость и нераскрытые механизмы регуляции системы гемостаза. Тер. архив. 2001; 73 (5): 45–48.
5. Баркаган З.С., Суханова Г.А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2004; 5 (1): 14–16.
6. Стуров В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2008.
7. Kashiwagi H, Riddle JM, Abraham JP, Frame B. Function and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos syndrome. Ann. Intern. Med., 1965; 63 (2): 249–254.
8. Estes JW. Platelet size and function in the heritable disorders of connective tissue. Ann. Intern. Med. 1968; 68 (6): 1237–1249.
9. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
10. Житомирская М.Л. Особенности диагностики и течения интранатальных внутрижелудочковых кровоизлияний у детей первого года жизни с наследственными гемостазиопатиями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
11. Чистякова В.Ю. Гемостазиологический катанез: клинико-лабораторные характеристики у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в перинатальном периоде. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
12. Андреева Н.Н. Распространенность и ранняя диагностика тромбоцитопатий у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
13. Суворова А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Барнаул, 2000.
14. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Барнаул, 2004.
15. Курникова М. А., Жилина С. С., Семякина А. Н. и др. Клиническое и молекулярно-генетическое исследование классического синдрома Элерса–Данлоса. В кн.: Генетика человека и патология. Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 8, Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007: 152–154.
16. Суханова Г.А., Котовщикова Е.Ф., Бувич Е.И. и др.

Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза. В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул: Азбука, 2007; 225–227.

17. *Byers PH.* Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103 (5): 47–52.

18. *Смирнова Ю.В., Куликов В.П., Суворова А.В. и др.* Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Педиатрия.* 2007; 86 (2): 39–43.

19. *Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р.* Геморрагические дисфибриногемии и другие нарушения эффективности конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии. *Педиатрия.* 2005; 84 (3): 11–16.

20. *Смирнова Ю.В.* Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей: особенности этиологии и патогенез нарушений мозгового кровообращения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2007.

21. *Арсентьев В.Г., Зыбина Н.Н., Лебедев А.В. и др.* Параметры гемостаза у детей при нейрциркуляторной дисфункции. *Педиатрия.* 1998; 77 (6): 55–58.

22. *Пшеничная К.И.* Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2002.

23. *Трубников П.Н.* Геморрагический синдром при наследственных тромбоцитопатиях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998.

24. *Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В. и др.* Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия.* 2009; 87(1): 135–138.

25. *Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г.* Наследственные болезни соединительной ткани. *Педиатрия: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; т. 1: 298–320.

26. *Суворова А.В.* Диагностические возможности определения кальция в тромбоцитах в процессе агрегации. В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул: Азбука, 2007; 221–224.

27. *Ягода А.В., Гладких Н.Н.* Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд. СтГМА, 2005.

28. *Cattaneo M, Pareti FI, Zighetti M. et al.* Platelet aggregation at high shear is impaired in patients with congenital defects of platelet secretion and is corrected by DDAVP: correlation with the bleeding time. *J. Lab. Clin. Med.*, 1995; 125(4): 540–547.

29. *Негреску Е.В., Балденков Г.Н., Григорян Г.Ю. и др.* Биохимические особенности α_2 адренорецепторов тромбоцитов и их связь с повышением концентрации внутриклеточного кальция. *Биохимия.* 1989; 54 (6): 909–915.

30. *Schievink WJ, Michels VV, Piergras DG.* Neurovascular manifestations of heritable connective disorders. *Stroke*, 1994; 25 (4): 889–903.

31. *Шахова Н.В.* Нарушения конечного этапа свертывания крови при геморрагическом васкулите у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2000.

32. *Молот А.П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006: 42–43.

33. *Суворова А.В., Зорькина А.В.* О диагностической ценности теста тромбинового времени. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2003; 4 (4): 65–67.

34. *Andrew M.* Developmental Haemostasis: Relevance to Haemostatic Problems During Childhood. *Seminars in thrombosis and haemostasis.* 1995; 21 (4): 341–355.

35. *Суханова Г.А., Баркаган З.С., Буевич Е.И.* Новые варианты сочетания гипопроконвертинемии с мезенхимальными дисплазиями. *Гематол. и трансфузиол.*, 2004; 49 (1): 26–28.