

Сосудисто-тромбоцитарные нарушения и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией

Буюевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В.

Vascular-thrombocyte disorders and genetic polymorphism of haemostatic system in hemophilia patients

Buyevich Ye.I., Kotovschikova Ye.F., Bogdanova I.V.

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

© Буюевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В.

Введение

Гемофилия А и В — наиболее часто встречающиеся наследственные геморрагические диатезы, обусловленные недостатком или молекулярными аномалиями факторов VIII или IX соответственно. В зависимости от уровня дефицитного фактора различают легкую (выше 5% фактора), средней тяжести (2–5%), тяжелую (1–2%) и крайне тяжелую (0–1%) степени гемофилии. Основными клиническими проявлениями данного заболевания являются рецидивирующие гемартрозы в крупные суставы конечностей, подкожные, межмышечные, забрюшинные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах и др. [1]. Долгое время тяжесть геморрагического синдрома у больных гемофилией объяснялась только концентрацией антигемофильных факторов. Но, как было отмечено в клинике Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ) и рядом других авторов, при одинаковом уровне дефицитного фактора фенотипические проявления могут значительно отличаться, особенно у больных с тяжелой и крайне тяжелой формами гемофилии [17]. Вероятно, выраженность клинической симптоматики определяется не только уровнем факторов VIII или IX, но и другими причинами.

В последние годы проводятся активные поиски причин высокой вариабельности фенотипических проявлений гемофилии. К этому подталкивает в том числе появление все более

эффективных и одновременно более агрессивных методов заместительной терапии. В литературе описаны случаи инфаркта миокарда, тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей и других локализаций, связанные с использованием концентратов FVIII или препарата «Фейба» [12–14]. Выявление новых патогенетических закономерностей течения гемофилии позволило бы улучшить индивидуализацию лечебной стратегии, уменьшить степень и частоту, а иногда, возможно, даже избежать множества осложнений как самого заболевания, так и его медикаментозной коррекции, более рационально использовать финансовые ресурсы, ограниченность которых не позволяет широко внедрять наиболее прогрессивный на сегодняшний день профилактический метод заместительного лечения.

Изучение различных звеньев системы гемостаза у пациентов, страдающих гемофилией, проводимое в клинике АГМУ, показало высокую частоту тромбоцитопатий, дефицита фактора Виллебранда и дефектов конечного этапа свертывания крови [2, 3, 8]. Кроме того, у большого числа больных гемофилией диагностирована мезенхимальная дисплазия (МД), которая сама по себе часто сопровождается различными нарушениями в системе гемостаза и геморрагическим синдромом преимущественно по микроциркуляторному типу (так называемые геморрагические мезенхимальные дисплазии) [1, 5, 8, 9], который наряду с типичным гематомным ти-

пом широко распространен у больных данной группы.

Целью представленной работы стало изучение взаимосвязи дисфункции тромбоцитов, нарушения конечного этапа свертывания крови — полимеризации мономеров фибрина и микроциркуляторной кровоточивости у больных гемофилией с наличием мезенхимальной дисплазии и без таковой. Также представлена оценка состояния сосудистой стенки у больных гемофилией, поскольку доказано активное участие эндотелия сосудов в регуляции гемостаза и непосредственное отношение эндотелиальной дисфункции к нарушениям в системе свертывания крови [10, 16].

В настоящее время в клинике АГМУ появилась возможность исследования генных мутаций системы гемостаза, приводящих к развитию как наследственных тромбофилий, так и геморрагических проявлений. Подобные исследования активно проводятся при изучении тромбоэмболических осложнений в кардиологической, неврологической практике, в акушерстве и гинекологии, но недостаточно распространены в исследованиях геморрагических заболеваний, в частности гемофилии, в то время как фенотипические эффекты этих полиморфизмов могут оказывать существенное влияние на клинические проявления данной патологии и подсказывать новые пути их коррекции. В данной работе изучена частота встречаемости ряда генетических дефектов — мутаций в генах системы свертывания крови у больных гемофилией, проживающих на территории Алтайского края.

Материал и методы

Проведено обследование 150 больных гемофилией, находящихся на учете в Алтайском гематологическом центре. Из разработки были исключены больные с выраженными клинко-лабораторными проявлениями патологии печени, обусловленной инфицированностью их вирусами гепатита В и С, что также могло сказаться на параметрах системы гемостаза. У всех пациентов исключался дефицит факторов протромбинового комплекса и был нормальным

протромбиновый индекс. Из разработки были исключены также больные с вторичным ревматоидным синдромом и иммунными ингибиторами факторов свертывания крови. Из оставшихся после этой селекции 47 пациентов у 27 (57,4%) были обнаружены клинические проявления мезенхимальной дисплазии (МД), тогда как у 20 (42,6%) этих признаков не было, и они составили группу сравнения.

Определение функции тромбоцитов проводилось на агрегометре «Биола» (г. Москва). Для оценки состояния конечного этапа свертывания крови определялась скорость полимеризации мономеров фибрина с помощью тестов аутополимеризации по А.Ш. Бышевскому (1985) и гетерополимеризации по Г.А. Сухановой, И.Г. Перегудовой (1991). Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли в ЭДТА-плазме иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы «Biomedica».

Изучение дефектов в генах системы свертывания крови проведено в группе из 45 пациентов, в которую вошли 30 мужчин, больных гемофилией А, и 10 мужчин, страдающих гемофилией В, 5 женщин — кондукторов гемофилии А. Средний возраст больных составил $(22,6 \pm 4,6)$ года. Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом ПЦР в иммунологической лаборатории горбольницы № 11 г. Барнаула и включало исследование полиморфизма пяти генов: фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), протромбина — FII (20210 G/A), метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (Ala222Val), проконвертина — FVII (Arg353Gln), ингибитора активатора плазминогена — PAI-I (675 4G/5G).

Результаты

Сведения о выявленных у больных признаках МД приведены в табл. 1.

Таблица 1
Виды и частота диспластических проявлений у больных гемофилией

Признак МД	Частота диспластических проявлений	
	абс.	% (к общему числу всех больных)

		МД)
Гиперэластоз кожи	17	62,9
Патологическое нарушение формы грудной клетки	15	55,6
Гипермобильный синдром	10	37,0
Плоскостопие	8	29,6
Готическое небо	7	25,9
Телеангиэктазии	6	22,2
Крыловидные лопатки	6	22,2
Добавочные хорды в левом желудочке сердца	5	18,5
Другие проявления (нефроптоз, перегиб шейки желчного пузыря и др.)	12	44,4

Как видно из табл. 1, наиболее частыми проявлениями МД у больных гемофилией были гиперэластоз кожи, патологические изменения формы грудной клетки, гипермобильность суставов с привычными вывихами, плоскостопие, готическое небо. При этом в большинстве случаев у больных выявлялся не один, а несколько признаков МД в разных сочетаниях. Так, по три признака МД имели 9 пациентов, четыре — 6, пять — 4, шесть и более — 5 больных.

Средний уровень факторов VIII или IX в плазме у больных основной группы составил $2,4 \pm 1,9$, а в группе сравнения $1,9 \pm 1,0$ ($p < 0,5$).

Проведенные исследования показали, что у больных гемофилией с признаками МД существенно снижены показатели агрегации тромбоцитов и уровень фактора Виллебранда, что иногда создает определенные трудности при дифференциации легких форм гемофилии А и болезни Виллебранда (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 и 3 данных следует, что у больных с гемофилией без признаков МД средние показатели всех видов индуцированной агрегации тромбоцитов и уровня фактора Виллебранда были близки к верхней границе нормы и не отличались от контрольных величин. В подгруппе же больных с признаками МД выявлены существенные нарушения функ-

ции тромбоцитов, что не характерно для гемофилии как таковой.

Частотный анализ нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных гемофилией показал, что при наличии МД клинически значимое снижение АДФ-агрегации имело место у 18,5% больных, на ристомидин у 11,1%, на коллаген — у 7,4%, на адреналин — у 7,4% обследованных. Нарушение показаний гемолизат-агрегационного теста найдено у 14,8% больных данной группы. Всего при учете всех видов агрегации тромбоцитов нарушение этой функции обнаружено у 59,2% больных гемофилией с МД, в то время как в подгруппе без МД отмечались нормальная или умеренно повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов и лишь в 5,0% ($p > 0,05$) было отмечено умеренное снижение в гемолизат-агрегационном тесте. Снижение содержания фактора Виллебранда менее 80% обнаружено у 11,1% больных с признаками МД, в том числе у 1 больного с гемофилией В. В подгруппе больных без МД таких случаев не было.

Для оценки конечного этапа свертывания крови была исследована скорость полимеризации мономеров фибрина (МФ) у больных гемофилией с МД и без таковой в тестах ауто- и гетерополимеризации. Результаты этих исследований представлены в табл. 4, из которой видно, что у больных гемофилией без МД достоверных отклонений от нормы в тестах ауто- и гетерополимеризации не найдено. Между тем у больных гемофилией с МД скорость самосборки МФ в тесте аутополимеризации была достоверно и значительно нарушена по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что указывает на наличие у них дисфибриногенемии с торможением полимеризации МФ. В тесте гетерополимеризации замедление скорости фибринообразования оказалось по сравнению с контролем недостоверным в обеих подгруппах, что указывает согласно предназначению этого теста на отсутствие в плазме больных ингибиторов полимеризации МФ.

Таблица 2

Показатели агрегации тромбоцитов и уровень фактора Виллебранда у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией и без таковой

Тест	Показатели тестов
------	-------------------

	Контроль	Больные с признаками МД (1)	p_k	Больные без признаков МД (2)	p_k	p_{1-2}
АДФ, $\cdot 10^5$ моль	67,4 $\pm$ 1,4	46,2 $\pm$ 2,1	0,01	71,3 $\pm$ 1,9	0,5	0,01
Адреналин	71,0 $\pm$ 3,7	51,1 $\pm$ 2,8	0,01	76,5 $\pm$ 2,1	0,5	0,01
Коллаген	61,4 $\pm$ 2,3	41,0 $\pm$ 1,4	0,01	65,4 $\pm$ 2,3	0,5	0,01
Ристомин	80,0 $\pm$ 4,3	66,1 $\pm$ 2,1	0,01	81,0 $\pm$ 1,5	0,5	0,01
Гемолизат-агрегационный тест ману- ально	102,0 $\pm$ 4,5	60,5 $\pm$ 2,1	0,01	105,2 $\pm$ 2,4	0,5	0,01
Уровень фактора Виллебранда	87,6 $\pm$ 3,1	68,2 $\pm$ 1,8	0,01	88,6 $\pm$ 3,2	0,5	0,01

Таблица 3

Частота выявления дисфункции тромбоцитов в подгруппах больных гемофилией

Вид агрегации	Частота нарушений агрегации			
	с МД		без МД	
	абс.	% (от числа всех больных МД)	абс.	% (от числа всех больных МД)
АДФ, $\cdot 10^5$ моль	5	18,5	0	—
Адреналин, 10 мкг/мл	2	7,4	0	—
Коллаген	2	7,4	0	—
Ристомин	3	11,1	0	—
Гемолизат-агрегация	4	14,8	1	5,0
Интегральный показатель частоты нарушений разных видов агрегации	16	59,2	1	5,0

Таблица 4

Показатели полимеризации МФ у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией и без таковой

Тест полимеризации	Больные гемофилией		Контроль	p_{1-k}	p_{2-k}
	с МД (1)	без МД (2)			
Аутополимеризация, с	24,0 $\pm$ 3,6	11,7 $\pm$ 1,2	12,5 $\pm$ 1,2	0,001	0,05
Гетерополимеризация, с	13,3 $\pm$ 2,3	13,8 $\pm$ 1,4	10,7 $\pm$ 1,7	0,05	0,05

Анализ частоты нарушений конечного этапа свертывания показал, что у 22 (81,4%) больных гемофилией с признаками МД отмечается клинически значимое замедление скорости полимеризации собственных МФ, в то время как у больных гемофилией без МД таких изменений не отмечалось. У 8 (29,6%) из них было обнаружено изолированное нарушение скорости аутополимеризации без изменений в тромбоцитарном гемостазе. Остальные 14 (51,8%) пациентов имели сочетанные с тромбоцитопатией нарушения. Так, сочетание нарушений конечного этапа свертывания крови и снижение уровня фактора Виллебранда наблюдалось у 2 (7,4%) больных, в том числе у 1 с гемофилией В. Наличие од-

новременно нарушения агрегационной функции тромбоцитов и замедления скорости аутополимеризации МФ наблюдалось у 12 (44,4%) пациентов, имеющих гемофилию в сочетании с МД.

Таким образом, у больных гемофилией А и В с признаками МД кроме характерных для этих заболеваний нарушений в коагуляционном гемостазе часто имеются и существенные сдвиги в тромбоцитарном звене, а также нарушение конечного этапа свертывания — торможение полимеризации МФ.

Поскольку кровоточивость при МД протекает, как правило, по микроциркуляторному типу, был проведен анализ геморрагических проявлений у больных гемофилией с МД и без таковой. К микроциркуляторному типу кровоточивости относятся, как известно, петехиально-пятнистые (синячковые) безболезненные кровоизлияния в кожу, появление десневых кровотечений, частые неспровоцированные носовые кровотечения, положительные кожные пробы на ломкость капилляров и другие (табл. 5).

Анализ, проведенный в подгруппах, показал, что при сочетании гемофилии с МД в 2,8 раза чаще встречалась капиллярная кровоточивость, чем в подгруппе больных гемофилией без МД.

При исследовании ЭТ-1, признанного маркера эндотелиальной дисфункции, выявлено его повышение у 100% пациентов с гемофилией. Средний уровень этого показателя составил $(1,68 \pm 0,16)$ фмоль/мл в группе больных гемофилией с признаками МД и $(1,53 \pm 0,14)$ фмоль/мл в группе пациентов без МД, что значительно превышает показатели контрольной группы — $(0,26 \pm 0,06)$ фмоль/мл. Достоверной разницы уровня ЭТ-1 у больных с МД и без таковой не выявлено. При этом в группе больных с крайне тяжелой степенью гемофилии в сочетании с МД показатель ЭТ-1 был максимальным и составил $(2,19 \pm 0,18)$ фмоль/мл, в то время как при легкой степени $(0,84 \pm 0,11)$ фмоль/мл с достоверной разностью между этими группами ($p < 0,001$). В группе больных без мезенхимальной дисплазии показатель ЭТ-1 также изменялся в зависимости от степени тяжести гемофилии и составил в группе с крайне тяжелой и легкой формами гемофилии $(1,94 \pm 0,16)$ фмоль/мл и $(0,71 \pm 0,12)$ фмоль/мл ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 5

Виды и частота геморрагических проявлений у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией и без таковой

Вид кровоточивости	Частота проявлений у больных гемофилией
--------------------	---

	с МД		без МД	
	абс.	% (от числа всех больных МД)	абс.	% (от числа всех больных МД)
Микроциркуляторная	19	70,4	5	25,0
Гемартрозы	27	100,0	20	100,0

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных гемофилией нередко выявляется сочетание дефицита факторов VIII или IX с признаками МД и с типичными для последних нарушениями тромбоцитарного гемостаза и конечного этапа свертывания крови, а именно полимеризации МФ. Эти нарушения часто врачами просматриваются, поскольку они маскируются значительно более тяжелой гематомной кровоточивостью, свойственной гемофилии. Наличие у больных гемофилией признаков, характерных для ГМД, по собственным данным, может существенно способствовать развитию ряда геморрагических проявлений. Это нужно учитывать и при проведении терапии больных гемофилией, поскольку известно, что усугубление дисфункции тромбоцитов со значительным усилением кровоточивости может возникать под влиянием интенсивной трансфузионной терапии и ряда лекарственных средств, а также при появлении у них в циркуляции иммунных ингибиторов свертывания.

Таблица 6

Распределение полиморфизма генов системы гемостаза у больных гемофилией

Полиморфизм	Вариант генотипа	Число выявленных больных с генетическим полиморфизмом	% (от общего числа больных, имеющих мутации)
FV Leiden (Arg506Gln)	1691 G/A	11	24,4
FII (20210 G/A)	20210 G/A	15	33,3
MTHFR (Ala222Val)	677C/T	28	62,2
	677T/T	2	4,4
FVII (Arg353Gln)	10976G/A	15	33,3
PAI-I (675 4G/5G)	675 4G/5G	19	42,2
	675 4G/4G	17	37,8

Исследование ЭТ-1 выявило значительную выраженность эндотелиальной дисфункции у больных гемофилией.

Данные о распространенности изучаемых генетических полиморфизмов в группе обследованных пациентов представлены в табл. 6.

В результате исследований мутации были выявлены у 44 пациентов из 45, что составило 97,8%.

Фактор ν свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм 1691 G/A Leiden (аминокислотная замена аргинина глутамином в позиции 506, известная также как мутация Лейден) придает устойчивость активной форме фактора ν к расщепляющему действию активированного протеина С, что приводит к гиперкоагуляции. Частота гетерозиготного носительства у европейцев колеблется от 2 до 16%, гомозиготного — до 0,1% [4, 11, 15]. В изучаемой группе гетерозиготное состояние гена FV Leiden 1691 G/A было обнаружено у 11 (24,4%) пациентов, гомозиготное — не обнаружено.

Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденина (A) в позиции 20210. Из-за увеличения экспрессии мутантного гена уровень протромбина может быть в 1,5–2 раза выше, чем в норме. Гетерозиготное состояние гена FII (причем мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу) среди обследованных пациентов было диагностировано у 33,3% больных, что существенно превышает расчетные величины (2–3% у представителей европеоидной расы) [4, 11, 15].

Метилентетрагидрофолатредуктаза играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, дефект этого фермента приводит к избыточному накоплению гомоцистеина в плазме крови — гипергомоцистеинемии (ГГ). Полиморфизм MTHFR широко распространен в европейской популяции. Гетерозиготными носителями, по некоторым данным, являются 60% европейцев, гомозиготными 4–15%. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип T/T), отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения, что почти в 10 раз повышает риск развития ГГ [4, 11, 15]. В проведенном наблюдении полученные результаты оказались близки к расчетным и составили 62,2 и 4,4% соответственно.

Фактор VII запускает внешний путь каскада коагуляции, тем самым являясь важным звеном

в формировании фибринового сгустка. Вариант Arg353Gln (10976G/A) приводит к понижению производительности (экспрессии) гена фактора VII и, соответственно, повышает риск гипокоагуляции. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 10–20%. В обследованной группе пациентов полиморфизм FVII Arg353Gln присутствует у 15 (33,3%) человек, причем только в гетерозиготном состоянии.

PAI-I является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови и обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме, играя важную роль в регуляции фибринолиза. Вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному (по некоторым данным, на 25–30%) уровню PAI-I в крови. Следовательно, при данной генетической аномалии снижается активность тромболитической системы, в связи с чем возрастает риск тромбообразования. Гомозиготное носительство аллеля -675 4G гена PAI-I в европейской популяции составляет 5–8%. В данном исследовании дефект в гене PAI-I выявлен у 80% пациентов, причем в гомозиготном варианте 4G/4G — у 37,8%.

Таблица 7

Сочетание полиморфизмов у больных гемофилией

Количество мутаций	Число больных	% (от общего числа больных, имеющих мутации)
1	10	22,7
2	15	34,1
3	10	22,7
4	8	18,2
5	1	2,3

Важным результатом данного исследования, по мнению авторов, является определение большого числа сочетанных форм полиморфизмов исследуемых генов. Только у 10 пациентов имеется изолированный дефект одного из исследуемых генов, причем вариант 10976G/A гена фактора VII, повышающий риск гипокоагуляции, определен всего у 1 больного. Сочетание двух и более мутаций обнаружено у 77,3% обследованных. Подобная ситуация в общей популяции значительно увеличивает предрасположенность

к развитию тромботических заболеваний. В частности, наличие мутаций в генах факторов II и V в гетерозиготном состоянии приводит к более чем 17-кратному повышению риска венозных тромбозов. Теоретическая частота встречаемости таких «двойных гетерозигот» крайне мала — около 0,017% населения [6, 7]. В обследованной группе было выявлено 4 пациента с данной комбинацией аллелей, что составило 9,1%, причем 3 из них являлись еще и гомозиготными носителями мутации PAI-1 4G/4G, а у 4-го были выявлены в гетерозиготном состоянии все исследуемые мутации. Тромбозов с клиническими проявлениями у больных гемофилией не наблюдали.

Заключение

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. МД — частый вид сопутствующей патологии у больных гемофилией. В этих случаях наряду с гематомной кровоточивостью намного чаще, чем у больных гемофилией без признаков МД, выявляются нарушения функции тромбоцитов, снижение уровня в плазме фактора Виллебранда и нарушения конечного этапа свертывания крови с клиническими проявлениями микроциркуляторного типа кровоточивости.

2. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев трудно разграничивать легкую форму гемофилии и болезнь Виллебранда. Выявление у этих больных нарушений АДФ-, адреналин-, коллаген-агрегации, а также гемолизат-агрегационного теста облегчает разграничение данных видов патологии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных гемофилией, особенно при наличии у них признаков МД и капиллярной кровоточивости, необходимо исследовать тромбоцитарный гемостаз и конечный этап гемокоагуляции.

3. Нарушения системы гемостаза у больных гемофилией сопровождаются поражением сосудистой стенки, о чем свидетельствует высокая концентрация одного из основных маркеров повреждения эндотелия — эндотелина-1.

4. У больных гемофилией А и В, проживающих на территории Алтайского края, обнаружена высокая частота генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза. Выявленные у обследованной группы пациентов дефекты в общей популяции значительно повышают тромбогенный потенциал свертывающей системы крови. Вероятно, генетически обусловленная прокоагулянтная активность у данной группы больных не может в полной мере реализоваться вследствие дефекта в каскаде коагуляционного гемостаза, вызванного дефицитом фактора VIII или IX. Но, возможно, именно диагностированные генетические варианты в какой-то мере определяют гетерогенность фенотипических проявлений при гемофилии.

Участие дисфункции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, полиморфизмов различных генов системы свертывания крови в выраженности клинических проявлений гемофилии требует дальнейшего изучения, в том числе и на молекулярно-генетическом уровне.

Литература

1. Баркаган З.С. Гемостаз // Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. С. 9–147.
2. Батрак Т.В. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1999.
3. Голубева М.Г., Григорьева М.Е., Якунина Л.Н. и др. Состояние системы фибринолиза у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. 2001. № 4. С. 41–43.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Изд-во «Триада», 2005. 227 с.; 150 ил.
5. Калашникова Е.В. Характеристика, диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза у больных с диспластическим сколиозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1994.
6. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2007.
7. Капустин С.И., Шмелева В.М., Паншина А.М. и др. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2004. Т. 11. № 3. С. 10–15.
8. Котовщикова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений функции тромбоцитов у больных с тромбо-

Бувевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В. Сосудисто-тромбоцитарные нарушения и генетический полиморфизм...

- филиями различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998.
9. *Суханова Г.А.* Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Барнаул, 2004.
 10. *Becker B.F., Heindl B., Kupatt C. and Zahler S.* Endothelial function and hemostasis // *Z. Kardiol.* 2000. Bd. 89. S. 160—167.
 11. *Franco R.F., Reitsma P.H.* Genetic risk factors of venous thrombosis // *Human Genetics.* 2001. V. 109. P. 369—384.
 12. *Girolami A., Ruzzon E., Fabris F. et al.* Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients // *Acta Haematol.* 2006. V. 116. № 2. P. 120—125.
 13. *Girolami A., Scandellari R., Zanon E. et al.* Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases // *J. of Thrombosis and Thrombolysis.* 2006. V. 21. № 3. P. 279—284.
 14. *Hough R.E., Hampton K.K., Preston F.E., Channer K.S., West J., Makris M.* Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with hemophilia and inhibitors // *Brit. J. Haematol.* 2000. V. 111. P. 974—979.
 15. *Lane D.A., Grant P.J.* Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // *Blood.* 2000. V. 95. № 5. P. 1517—1532.
 16. *Sagripanti A., Carpi A.* Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium // *Biomed. Pharmacother.* 2000. V. 54. P. 107—111.
 17. *Van den Berg H.M., De Groot P.H.G., Fisher K.* Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia // *J. Thromb. Haemost.* 2007. V. 5. P. 151—156.