

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-018.2-007.17-055.5/7-07:616.151.5

Ю. А. Морозов, И. И. Дементьева, Е. А. Кукаева

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

В статье приводятся сведения о состоянии системы гемостаза у пациентов с синдромом дифференцированной дисплазии соединительной ткани, в частности при синдроме Марфана. Дано описание клинического случая и исследования свертывающей системы крови у пациентки, оперированной по поводу расслаивающейся аневризмы аорты как проявления синдрома Марфана.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, система гемостаза

Yu. A. Morozov, I. I. Demytyeva, Ye. A. Kukayeva

THE CHARACTERISTICS OF HOMEOSTASIS SYSTEM DISORDERS IN FEMALE PATIENT WITH SYNDROME OF DIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

The article discusses the data concerning the homeostasis system in patients with syndrome of differentiated dysplasia of connective tissue, in particular, under the Marfan syndrome. The description of clinical case is provided. The analysis of blood coagulation system in female patient operated on the occasion of dissecting intramural aneurysm of aorta as manifestation of Marfan syndrome is discussed.

Key words: dysplasia of connective tissue, homeostasis system

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных системных патологических состояний, обусловленных нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах [3]. Недифференцированная ДСТ – определяющий вариант ДСТ с клиническими проявлениями, не укладывающимися в структуру наследственных синдромов.

В 1987 г. Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов был выделен синдром ДСТ сердца, сопровождающий как дифференцированные (например, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло и др.), так и недифференцированные дисплазии. Этот синдром включает: пролапсы клапанов сердца, аномально расположенные хорды левого желудочка, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бicuspidальную аорту. ДСТ сердца, или МАРС, рассматривается как изолированный синдром, включающий в себя симптомокомплекс кардиальных и экстракардиальных проявлений [2].

Синдром Марфана – наследственная аутосомно-доминантная болезнь соединительной ткани. Клиническая идентификация синдрома была сделана В. Марфаном в 1886 г. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина (локализация в хромосоме 15q21). Выявлено несколько типов мутаций (в основном миссенс), ведущих к нарушению синтеза фибриллина.

Обнаружение связи гена фибриллина с синдромом Марфана дает возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, включая пренатальную. Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10 000–1:15 000. Популяционных и этнических различий в частоте и клинической картине болезни не отмечено.

Давно установлена связь ряда мезенхимальных дисплазий с аномалиями кровеносных сосудов и кровоточивостью [5], что позволило З. С. Баркагану [1] обосновать учение о новой группе геморрагических диатезов, обозначенных как "геморрагические мезенхимальные дисплазии" (ГМД). В дальнейших исследованиях его учениками было показано, что нарушения в разных звеньях системы гемостаза при ГМД часты, закономерны и характеризуются не только сосудистыми и тромбоцитарными, но и глубокими коагуляционными сдвигами. В симптомокомплекс ГМД входят: снижение уровня различных факторов свертывания, дизагрегационная тромбоцитопатия, нарушения на конечном этапе свертывания в виде замедления полимеризации (аутополимеризации или самосборки) фибрин-мономера плазмы больного, а также возможное разнообразие сочетаний данных патологий [6]. Комбинация этих нарушений гемостаза повышает риск возникновения и тяжесть кровотечений при мезенхимальных дисплазиях, особенно при оперативных вмешательствах. Гемокоагуляционные срывы варьируют от скрытых, малосимптомных форм до манифестных, потенциально опасных геморрагических и тромботических проявлений.

Клинико-лабораторные нарушения гемостаза при синдроме Марфана укладываются в рамки симптомокомплекса наследственной ДСТ. В их структуре отмечается преобладание различных вариантов тромбоцитопатий. Дизагрегационные феномены зачастую сочетаются

Для корреспонденции:

Морозов Юрий Алексеевич, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспресс-диагностики

Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2

E-mail: moroz111@rambler.ru

с нарушениями эффективности конечного этапа в виде аномалии сшивок фибрин-мономеров, нарушения активности фактора XIIIa и его фибринстабилизирующего действия [4]. Кроме того, отмечается повышенная фибринолитическая активность плазмы в результате усиления тропности аномального фибриногена к компонентам XII-калликреинзависимого фибринолиза (плазмину и тканевому активатору плазминогена), о чем свидетельствует ускорение лизиса сгустка. Выявленные изменения на уровне конечного этапа гемокоагуляционного каскада ассоциируются с качественными аномалиями фибриногена – геморрагическими дисфибриногенемиями. Известно, что аномальные фибриногены не способны полноценно образовывать консолидированный фибриновый сгусток. Кроме того, нередко имеет место фоновая недостаточность фактора XIIIa, что еще более дестабилизирует процесс фибрино- или фибриногенеза.

У части пациентов с наследственными коллагенопатиями в условиях недифференцированной ДСТ наряду с дисфункцией тромбоцитов и иными нарушениями выявляется патология конечного этапа свертывания крови. У больных с проявлениями ДСТ среди прочих выявленных сдвигов в системе гемостаза доминируют сочетанные нарушения в этой системе гемостаза. Среди них имеются различные, подчас трудные для верификации, комбинации наследственных тромбоцитопатий с другими нарушениями в системе гемостаза.

В этом плане представляет интерес нижеприведенное наблюдение.

Б о л ь н а я Б ., 39 лет, была оперирована в Российском научном центре хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН по поводу дисплазии соединительной ткани, синдрома Марфана, расслоения аорты I типа, аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью III–IV степени. Была выполнена операция протезирования дуги аорты многобраншевым протезом "Пероуз" 28 мм с гемодинамической коррекцией первого типа в дистальном анастомозе. Протезирование правой общей сонной артерии протезом "Васкутек" 8 мм с реимплантацией в бок первой бранши протеза дуги аорты. Протезирование аортального клапана и восходящей аорты клапан-содержащим кондуитом "Мединж № 23" по методике Бенталла-де Боно с формированием соустья Каброя.

Коагулограмма:

Тромбиновое время – 21,8 с (норма 15–18 с), МНО – 1,24 (норма до 2,00), фибриноген – 2,25 г/л (норма 2,00–4,00 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время – 32,8 с (норма 35–47 с), активность антитромбина III – 93,8% (норма 80–120%), активность протеина С – 96,5% (норма 80–110%), время XIIIa-калликреинзависимого фибринолиза – 315 с (норма 360–720 с), концентрация D-димера – 0,1 мг/л (норма до 0,3 мг/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов – 4,0 мг% (норма до 4 мг%), Тех-полимер-тест – 2,59 с (норма – 0,81–1,19 с), эхитоксовый тест – 10,9 с (норма 29,5 с).

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза:

Количество тромбоцитов – $169,4 \cdot 10^9$ /л, АДФ-индуцированная агрегация 68,1% (норма 40–60%).

Тромбоэластография:

Время R – 23,4 мин (норма 9–27 мин), время K – 8,2 мин (норма 2–9 мин), время R+K – 31,6 мин, угол α – 26,8° (норма 22–58°), MA – 51,5 мм (норма 44–64 мм),

CI – -2,7 (норма от -3,0 до +3,0), G – 5,3 дин/с (норма 3,6–8,5 дин/с), Ly30 – 0,7% (норма 0–8%), Ly60 – 4,7% (норма 0–8%).

Представленное наблюдение интересно тем, что у больной с синдромом Марфана как проявлением дифференцированной мезенхимальной дисплазии сердечные проявления данной патологии заключаются исключительно в наличии расслаивающейся аневризмы восходящей дуги аорты с минимальными признаками вовлечения в патологический процесс сердечной мышцы. Аневризма аорты, как правило, сопровождается признаками хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови вследствие внутриаорзатического застоя, наличия турбулентных потоков, нарушений интрааортальной гидродинамики.

Однако у пациентки основные коагуляционные тесты (МНО, АЧТВ, фибриноген), концентрации D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов, а также показатели ТЭГ находятся в пределах нормальных значений. На этом фоне отмечается нарушение конечного этапа свертывания крови – удлинение тромбинового времени, выраженные нарушения полимер-теста. Выраженное укорочение эхитоксового времени свидетельствует о наличии дефекта фибриногена и "скрытой" гиперкоагуляции. Также выявлено умеренное ускорение времени XIIIa-калликреинзависимого фибринолиза. Тромбоцитарное звено системы гемостаза характеризуется гиперагрегацией кровяных пластинок в ответ на АДФ. Интересно, что склонность к гиперкоагуляции на фоне повышения фибринолитической активности не сопровождается повышенным фибрино(фибриноgeno)лизом. Таким образом, наличие дефекта фибриногена не приводит к тромбообразованию в организме. Скрытые аномалии системы гемостаза могут реализовываться в повышенной кровоточивости после операции и/или перехода хронического диссеминированного свертывания крови в острое. Действительно, в послеоперационном периоде у больной отмечалась кровоточивость со скоростью 9,8 мл на 1 кг массы тела.

Таким образом, наше наблюдение еще раз показывает важность полноценного гемостазиологического обследования пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии, что позволит повысить качество хирургического лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. // Лабораторная диагностика. Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Клиническая биохимия. Коагулология. – М., 1985. – С. 183–184.
2. Белозеров Ю. М., Потылико Г. Н., Болбиков В. В., Гусаев С. Ф. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. – М.: Мед. компьютерные системы, 2001.
3. Верещагина Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: Метод. пособие для врачей. – Новосибирск, 2008.
4. Дубов С. К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии: Дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2004.
5. Чурова А. В., Антонов А. Р., Амрут С. Я. // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – № 5. – С. 35–40.
6. Чурова А. В., Антонов А. Р., Амрут С. Я. // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – № 1. – С. 36–41.

Поступила 05.04.12