

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.151.5-007.17-053.2.7

НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

В.Г. Стуров, **А.В. Чупрова**, С.Я. Анмут, В.А. Плюшкин
Новосибирский государственный медицинский университет

Завершающий, конечный этап свертывания крови характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют каркас кровяного сгустка [11]. Основным компонентом, обеспечивающим эффективное течение конечного этапа свертывания крови с образованием и последующей консолидацией волокнистого фибрина, является молекула фибриногена [2, 11].

Нарушение процесса трансформации фибриногена в фибрин у больных с системной мезенхимальной дисплазией (СМД) является частым феноменом, однако в литературе ему посвящены лишь отдельные публикации [3, 7, 8]. При этом акцент в изучении данной проблематики делается лишь на сдвиги в базисных параметрах гемостаза, оценку реакции полимеризации мономеров фибрина, реакции тромбин-опосредованного метаболизма фибриногена. Поэтому не изученными остаются многие стороны клеточных, молекулярных, морфо-функциональных и биохимических свойств биологических компонентов, участвующих в реакциях конечного этапа процесса гемокоагуляции. Особый интерес представляет уточнение особенностей реакций полимеризации фибрин-мономеров, позволяющее выявить те или иные дисфункции фибриногена и на основе полученных данных наметить пути направленной патогенетической коррекции возникающих гемостатических сдвигов.

Цель и задачи исследования: изучение изменений параметров системы гемостаза при разных видах СМД, наследственных коллагенопатиях (НК) и других дисфункциях; определение характера аномалий конечного этапа свертывания у больных СМД; оценка уровня фибронектина в плазме пациентов с мезенхимальной дисплазией (МД); изучение структурной композиции фибриногена с разработкой критериев диагноза синдрома дисфибриногенемии.

Материал и методы. Всего обследовано 172 пациента в возрасте от 2 до 34 лет, которые были включены в 4 группы по преимущественному нарушению в системе гемостаза. В первую вошли 75 больных с генетически верифицированными вариантами наследственных коллагенопатий, структуризация которых представлена в таблице 1, во вторую – 60 пациентов с различными вариантами наследственных тромбоцитопатий, в третью – 27 больных подростками с де-

фицитом и/или аномалией фактора Виллебранда, в четвертую – 10 больных гемофилией (9 мальчиков с наследственным дефицитом фактора VIIIК-гемофилия А и 1 ребенок с гемофилией В). Из 172 больных удалось выделить подгруппу пациентов, у которых в ходе комплексного исследования были выявлены преимущественные нарушения на конечном этапе свертывания крови. Всего таких пациентов было 63 (36,7%), в том числе 35 мужского и 30 – женского пола, которые и составили основную группу обследованных. У всех этих больных обнаруживались различные варианты нарушений процессов самосборки мономеров фибрина, которые в ряде наблюдений были достоверно связаны со структурными аномалиями фибриногена, т.е. дисфибриногенемиями.

Таким образом, данная патология является достаточно частым проявлением, особенно при синдроме СМД, требует к себе пристального внимания врачей различных специальностей и детального изучения.

Все коагулологические исследования проводились с помощью гемокоагулометра CA-50 "Sysmex" (Япония) и лазерного агрегометра «Chrono Log» (США), согласно рекомендациям ведущих отечественных гемостазиологов, изложенным в совместных руководствах [1] с использованием реактивов Фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия), НПФ «РЕ-НАМ» (Москва, Россия).

Определение уровня фибронектина в плазме крови проводилось на спектрофотометре РМ 5010 (Германия) с использованием реактивов ЗАО «Имтек» (Москва, Россия).

Одномерный электрофорез нативного фибриногена проводился на аппарате Quantiscan 1 с использованием и обработкой программным обеспечением (Biosoft, Кембридж, Англия), Мембраны в 25 V, PCR-анализатор, совместимый с PC Pentium 166/1-02.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 в среде Windows XP на базе PC Pentium 166.1.

Результаты и обсуждение. Геморрагические проявления у всех больных с СМД были разной локализации и степени выраженности. У подавляющего большинства наблюдалась контактная кровоточивость 1-2 и более локализаций. При этом у пациентов с дифференцированными тромбоцитопатиями

Структуризация наследственных коллагенопатий (n=75)

Нозология	Абс. кол-во	%
1. Дифференцированные варианты наследственных коллагенопатий (n=23):		
• синдром Элерса-Данлос	5	6,7
• синдром Марфана	6	8,0
• синдром Ашарда	3	4,0
• синдром Вролика-Лобштейна	4	5,3
• синдром Франческетти-Ролланза	1	1,3
• синдром Стурже-Вебера	2	2,6
• синдром Сотоса	1	1,3
2. Недифференцированный синдром СМД (n=34)		
• Элерсоподобный фенотип	14	18,7
• Марфаноподобный фенотип	12	16,0
• MASS-фенотип	8	10,7
3. Неидентифицированные варианты СМД	18	24,0

геморрагический синдром манифестировал в раннем возрасте и носил рецидивирующий характер. Чаще он был связан с сезонными обострениями заболевания и провоцировался медикаментозными воздействиями или присоединением какого-либо процесса (обострение хронического тонзиллита, глистная инвазия, декомпенсированный дисбактериоз кишечника). Кровоточивость носила преимущественно микроциркуляторной и/или смешанный характер, что сопровождалось соответствующими изменениями в показателях, оценивающих сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Примечательно, что у пациентов с тяжелыми коагулопатиями (гемофилия А и В) на фоне СМД к классической гематомной кровоточивости присоединялись петехиально-пятнистые и микроциркуляторные геморрагии, что лишней раз подчеркивало вовлеченность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в системный диспластический процесс.

Исходя из совокупных данных, представленных в таблице 2, можно говорить о том, что у всех пациентов с СМД имели место комбинированные варианты нарушения свертывания крови, затрагивающие в той или иной степени конечный его этап. Среди различных изолированных нарушений первичного гемостаза: в виде дизагрегационной тромбоцитарной дисфункции (34,8% случаев), дефицита уровня и активности фактора фон Виллебранда (15,7% пациентов), тяжелой дефицита факторов свертывания VIII и IX (5,8% наблюдений) превалировали нарушения финального этапа генерации гемокоагуляционного каскада на уровне реакций генерации фибрина. Таких пациентов было выявлено 63 (36,7%) и они составили доминирующее количество обследуемых. Среди нарушений гемостаза у большинства из них были зарегистрированы различные варианты качественных (структурных) аномалий фибриногена – дисфибриногемии (82,5% наблюдений), что подтверждает высокую распространенность данной коагулопатии в популяции пациентов с СМД. Важно отметить, что на этапе первичной диагностики, то есть при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, подобного рода нарушения не обнаруживались. Последнее же стало возможным с применением тестов специфической оценки эффективности конечного этапа свертывания, ядовитых проб, а также тестов, характеризующих процессы ауто- и гетерополимеризации мономеров фибрина (МФ).

При рассмотрении конкретных случаев торможения тестов полимеризации фибрин-мономеров у 28 пациентов с аномалиями конечного этапа свертыва-

ния крови (76,1%) было выделено 3 вида нарушений:

- Торможение аутополимеризации (43,0% случаев).

При нормальной гетерополимеризации фибрин-мономеров этот сдвиг свидетельствует о нарушениях, связанных не с наличием ингибиторов полимеризации, а обусловленных структурными аномалиями фибриногена (дисфибриногемиями), что приводит к нарушению процессов самосборки фибрина.

- Торможение ауто- и гетерополимеризации фибрин-мономеров - выявлено в 12 (19,04%) наблюдений из пациентов с СМД. В этих случаях можно предполагать наличие в плазме ингибиторов процесса полимеризации МФ. Известно также, что ингибитором полимеризации МФ может быть и собственный аномальный фибриноген [3, 16].

- Изолированное торможение гетерополимеризации фибрин-мономеров при нормальной аутополимеризации – 7 (11,1%) больных. В этом случае имеет место депрессивное действие донорских мономеров фибрина на процесс полимеризации аутомономеров, что связано с изменениями в функциональных сайтах молекулы фибриногена, ответственных за рецепторное связывание.

У остальных 34 больных нарушения финального этапа гемостаза заключались преимущественно в нарушениях фибринолиза и консолидации фибринового сгустка, в частности ассоциированного с дефицитом активности плазменной трансглутаминазы (фактора XIIIa).

Установлено, что концентрация фибриногена практически не коррелирует с показателями скорости самосборки мономеров фибрина, однако в случае сочетанного торможения Ауто- и Гетерополимеризация фибрин-мономеров (ПФМ) отмечается наклонность к умеренной гипофибриногемии. Любопытным оказалась выявленная зависимость активности фибринстабилизирующего фактора (XIIIa) от эффективности процесса самосборки мономеров фибрина. Так, сочетание угнетения как Ауто-, так и Гетеро-ПФМ либо изолированное пролонгирование скорости Гетеро-ПФМ достоверно коррелировали с дефицитом активности фактора XIIIa. Очевидно, в рамках СМД у части больных с нарушениями конечного этапа свертывания активность фактора XIIIa снижена, что приводит к нарушению консолидации фибринового сгустка и делает процесс фибрино-фибриногенеза слабоэффективным [14, 17]. Наряду с врожденным дефицитом фактора XIIIa в плазме возможен также полиморфизм его субъединиц, приводящий как к геморрагическим

Показатели гемостаза в группах здоровых и больных

Показатели	У больных СМД (n=172)	У здоровых детей (n=20)
Ретракция кровяного сгустка, %	39,81±2,91	43,50±1,20
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	64,28±4,27	59,3±4,21
АДФ-агрегация (100мМ/мл), %	58,12±3,34	90,05±4,66
Адреналин-агрегация (10 мкг/мл), %	65,63±2,34	97,00±2,40
Коллаген-агрегация (6,25 мкг/мл), %	30,48±3,91	90,50±3,89
Тромбин-агрегация (1,5 NIH/ml), %	71,90±3,05	98,54±4,47
Фибрин-агрегация (2,4 г/л), %	27,6±1,79	86,2±5,71
Ристомин-агрегация, %	61,33±3,23	77,46±2,21
Фактор Виллебранда, %	81,76±5,61	96,89±3,56
АПТВ, с	37,26±1,42	39,42±2,45
ПВ, с	17,91±4,13	15,62±0,15
ТВ, с	15,77±0,30	15,02±0,07
Фибриноген, г/л	3,88±0,20	3,1±0,15
Аутополимеризация ФМ, с	22,43±0,84	14,45±1,32
Гетерополимеризация ФМ, с	18,33±1,12	14,12±0,87
Лебетоксовый тест, с	23,85±1,83	24,80±1,17
Эхитоксовый тест, с	27,50±3,44	25,60±2,12
Анцистродоновый тест, с	27,95±0,84	21,35±1,19
XIIa-зависимый фибринолиз (спонтанный), мин	6,24±1,37	7,24±2,41
Индукционный лизис эуглобулинов (фракция коагулазы Agkistrodon cantotrix), мин	6,81±0,48	8,12±1,07
Уровень PAI-1 в плазме, %	86,5±4,13	91,4±3,27
Концентрация фибронектина, мкг/мл	276,8±25,5	348,91±23,4
Активность фактора XIIIa, %	87,9±2,38	91,4±5,76

Примечание. жирным шрифтом выделены достоверно отличные показатели в сравнении с контролем ($P<0,05$).

проявлениями за счет нарушения аффинности фактора к рецепторным сайтам полимеризованных цепей полимеров фибрина [12], так и к ряду тяжелых тромбоцических осложнений в рамках синдрома гематогенных тромбофилий [10].

При оценке показателей фибринолитического потенциала выявлены 13 пациентов основной группы (20,6%), имеющие нарушения процессов активации реакций «плазминоген-плазмин» в виде ускорения совокупного фибринолиза. При этом в 4 случаях имело место ускорение спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка, в 2 - стрептокиназ-индуцированного, а в остальных 7 наблюдениях оба этих феномена, что говорит о сочетанном нарушении у этих пациентов как Хагеман-зависимого, так и XIIIa-независимого фибринолиза. Среди пациентов, имевших нарушения процессов полимеризации мономеров фибрина, было выявлено 9 больных (14,3%) у которых нарушения конечного этапа свертывания сочетались с патологией фибринолитического каскада плазмы. У 3 из них наблюдалось ускорение эуглобулинового лизиса при нормальной активности плазминогена, у 5 - сочетание ускорения лизиса эуглобулинов с умеренной активацией плазминогена и у 1 пациента с диагностированным врожденным дефицитом α_2 -антиплазмина было выявлено снижение активности ингибитора фибринолиза (PAI-1). Следовательно, у части больных геморрагический синдром ассоциировался как с нарушением конечного этапа свертывания, так и с усилением фибринолитического потенциала плазмы, что приводит к более быстрому протеолитическому лизису фибринового сгустка, нарушению его стабилизации и гемостатической функции. Поскольку в ряде случаев у больных имеется дефицит активности фактора XIIIa,

то это может способствовать нарушению барьерной функции эндотелия. Этот сдвиг является одной из мало изученных причин сосудистых тромбозов и ишемий, дебют которых приходится на возраст 45-50 лет, и не связан с другими вариантами тромбофилических состояний [13].

Весьма существенным компонентом, обеспечивающим как межклеточное, так и клеточно-эндотелиальное взаимодействие, является фибронектин. Поэтому представлялось логичным оценить корреляцию степени выраженности коагулологических дефектов с концентрацией данного белка в плазме больных.

Фибронектин (FN) в настоящее время рассматривают как гетерогенную популяцию α_2 -гликопротеинов, которые незначительно отличаются по структуре и выполняют различные функции в зависимости от места синтеза и локализации [5]. FN - крупный, внеклеточный гликопротеин, участвующий в осуществлении защитных реакций организма. В плазме крови он усиливает фагоцитоз, а на поверхности клетки - образование белковых связей. Кроме того, фибронектин участвует в агрегации тромбоцитов. Скапливаясь в соединительной ткани и эндотелии капилляров, он способствует адгезии этих клеток крови к основному веществу соединительной ткани (коллагену).

В таблице 3 представлены концентрационные характеристики FN у пациентов с СМД. Выявлено, что у пациентов с дифференцированными вариантами наследственных коллагенопатий достоверно снижается уровень фибронектина в плазме - до 247,2±19,5 мкг/мл (при контроле 348,91±23,4 мкг/мл), а у пациентов с иными вариантами СМД - в среднем в 1,47 раза. Особенно выраженными указанные изменения были у больных с нарушениями конечного этапа свертыва-

Концентрация фибронектина в плазме обследованных пациентов

Группы обследованных	Концентрация фибронектина, мкг/мл	Р опыт-контроль
1. Дифференцированные варианты наследственных коллагенопатий (n=23): • синдром Элерса-Данлос • синдром Марфана • синдром Ашарда • синдром Вролика-Лобштейна • синдром Франческетти-Ролланза	253,31±16,4 234,8±14,2 289,52±15,7 247,2±19,5 251,1±18,7	< 0,001 <0,001 <0,05 < 0,001 <0,001
2. Недифференцированный синдром СМД (n=34) • Элерсоподобный фенотип • Марфаноподобный фенотип • MASS-фенотип	284,8±11,7 291,5±16,7 298,27±17,5	<0,005 > 0,05 > 0,05
3. Неидентифицированные варианты СМД (n= 18)	315,81±16,2	> 0,05
4. Болезнь / синдром Виллебранда (n=27)	317,83±12,6	> 0,01
5. Наследственные тромбоцитопатии (n=60)	328,5±19,8	> 0,05
6. Гемофилия А и В (n=10)	306,8±11,4	< 0,01
7. Здоровые (контроль) (n=20)	348,91±23,4	–

Примечание. жирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,01$).

ния, сопровождающимися геморрагическим синдромом (рис.).

Так, более выраженное снижение уровня фибронектина было отмечено у пациентов с синдромами Марфана и несовершенного остеогенеза. При недифференцированных вариантах СМД дефицит данного гликопротеина практически не выявляется.

Поскольку в структуре молекулы FN содержатся домены, ответственные за связывание фибрина, фибриногена, гепарина и фактора XIIIa, фибронектин включается ковалентно в комплекс растворимых фибрин-мономеров, в фибриновый сгусток под действием плазменной трансглютаминазы (фактора XIIIa). Данная способность FN имеет существенное значение для укрепления фибриногеновых и фибриновых связей между тромбоцитами, эритроцитами и другими форменными элементами крови в период необратимой агрегации тромбоцитов. Включаясь в ходе процесса гемокоагуляции в фибриновый сгусток, FN увеличивает его прочность (консолидацию) и фиксацию на раневой поверхности. В кожных ранах фибрин, покрытый фибронектином, образует субстрат для врастания фибробластов и эндотелиальных клеток в процесс регенерации, т.е. участвует в поздних репаративных реакциях [6,9].

Также представлялось интересным определить особенности структурной организации молекулы фибриногена у пациентов с предполагаемым наличием дисфибриногенемии (ДФГ), по данным электрофоретического сканирования в полиакриламидном геле.

На базе указанного метода исследования в группе пациентов с дифференцированными формами НК выявили явно выраженные структурные изменения молекулы фибрина/фибриногена. У 2 пациентов с синдромом Марфана (1 подросток с синдромом Сотоса и больной с синдромом Ашарда) были выявлены весьма интересные и, на первый взгляд, неожиданные структурно-молекулярные феномены. Они заключались в появлении электрофоретически плотных дополнительных компонентов в регионе предполагаемого расположения крупных мультимолекулярных доменов в В β , А α и частично γ -цепей фибриногена.

Указанные изменения были идентичными и определялись в зоне фрагментов с мол. массой в диапазоне 65-70 kD, а у больного с синдромом Сотоса структурные изменения распространялись также на регион 75 kD в области А α -цепей и функциональных

сайтов указанных цепей. Последние ответственны за связь фибриногена не только с молекулой тромбина, но и коллагеном, фактором XIIIa, плазмином и t-PA. У этих же больных отмечалось статистически значимое угнетение XIIIa-зависимого фибринолиза на фоне хотя и незначительного, но достоверного увеличения концентрации свободного плазмина и t-PA в плазме, что сочеталось с уменьшением плазменной активности ингибитора плазмина.

У больных с синдромом Элерса-Данлос и Вролика-Лобштейна были выявлены слабые изменения на ЭФ-сканогамме. Характеризовались они отсутствием ЭФ-позитивных включений в области предполагаемого локуса расположения А α -цепей молекулы фибриногена с M=70-95 kD, что свидетельствовало о неполноценности процессов полимеризации МФ в результате дефекта участка А α (knob) и, как следствие, нарушении аффинного прикрепления к нему участка В β (hole). У больных с синдромом несовершенного остеогенеза данный феномен подтверждался нарушением процессов тромбин-индуцированной Ауто-ПФМ, гипоагрегацией тромбоцитов с нативным фибрином (в концентрации - 2,4 г/л) и тромбином в субпороговой дозе (активностью 1 NIH/ml), а также умеренным дефицитом активности трансглютаминазы (фактора XIIIa). Несмотря на эти сдвиги, показатели активности протромбина (оценивающиеся по тестам ПТ и Эхитоксовому времени) и скорость отщепления ФП-А от α -цепей (оценивающаяся по данным Анцистронового теста) оставались нормальными.

Следовательно, в случае отсутствия биохимически значимых изменений полимеризационной активности МФ у пациентов с аномальными фибриногенами (ДФГ) упор в диагностике коагулологических дисфункций следует делать на выявление дефектов в структуре А α -цепей, сопровождающихся нарушением функциональных сайтов, которые обеспечивают полноценное взаимодействие доменов цепей фибриногена с тромбином и/или аффинными участками В β -цепей (hole) в D-домине фибрина. В заключение следует добавить, что данные сдвиги приводят к изменению скорости и эффективности протекания реакции полимеризации в тестах аутоиндуцирующими растворами тромбина. При этом не вовлеченными в патологический процесс остаются совокупные фибринопептиды А и В. Предполагается, что структура и стабильность последних при изучаемом процессе нарушается незначительно и не

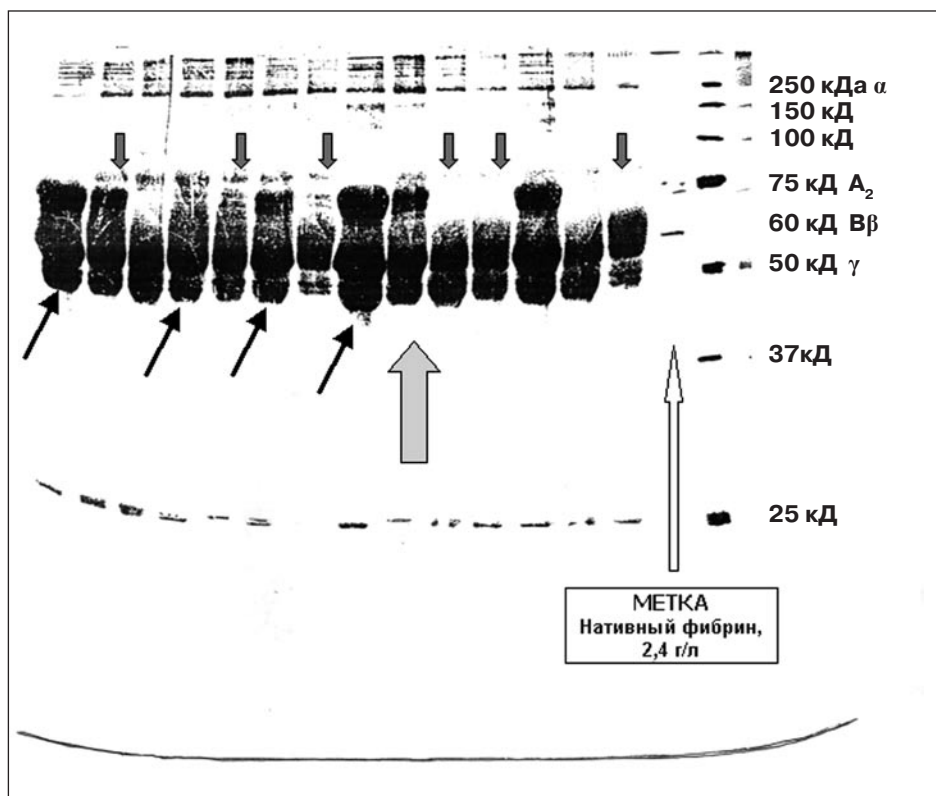


Рис. Сканограмма выделенного фибриногена пациентов опытной группы в геле полиакриламида.

Условные обозначения:

- Появление дополнительных ЭФ-плотных компонентов в цепях с фибриногена;
- Феномен «просветления» ЭФ-полосы – отсутствие и/или дефект доменов связывания с интегральными коагулирующими белками.
- Образец нормального нативного фибриногена здорового человека.

приводит к существенному изменению функциональной активности данных структурных компонентов фибринового сгустка [16,17].

Таким образом, традиционная биохимическая оценка эффективности конечного этапа свертывания с помощью тестов с ядовитыми гетерогенными коагулазами, оценка скорости ПФМ не являются убедительными и окончательными для постановки диагноза «дисфибриногенемия». Лишь анализ молекулярной структуры фибриногена, в частности с использованием методов электрофоретического сканирования в геле полиакриламида в ацетат-Д-сефарозе, позволяет окончательно подтвердить наличие структурных аномалий фибриногена.

Согласно полученным данным, у пациентов с недифференцированными вариантами СМД имели место умеренно выраженные изменения структурной организации молекулы фактора I. У «обладателей» Марфаноподобного фенотипа они заключались в «просветлении» электрофоретической полосы в области среднемoleкулярных участков, соответствующих локусам с MM-55-60 kD, что соответствует в большей мере участкам Bβ-цепей и β-hole в D-доме молекулы. У пациентов с Элерсоподобным фенотипом выявились слабо выраженные изменения ЭФ подвижности молекулярной структуры выделенного фибриногена. Затрагивали они преимущественно NH₂-концевые участки γ-цепей и части крупномoleкулярных E-D-доменов. Как известно, последние ответственные

за присоединение других комплементарных последним D-E-доменов со сдвигом молекулы на 1/2 и образуют центры связывания в протофибриллярной структуре с помощью SH₂-связей [6,15].

У лиц с MASS-фенотипом визуально значимых нарушений в ЭФ-структуре осажденного фибриногена не обнаружено. Хотя при проведении коагулологических исследований у них имелись дефекты межтромбоцитарного взаимодействия, опосредованные через фибриногеновые мостики (гипоагрегация на пороговые и субпороговые дозы индуктора), а также пролонгирование Agkistrodont time в 1,3-1,38 раза и, ассоциированное с последним, замедление скорости Ауто-ПФМ в связи с нарушением отщепления фибринопептидов A (FP-A) от Aα-цепей фибриногена и дефектами отщепления FP-B соответственно от Bβ-цепей гликопротеида.

У кровных родственников обследуемых пациентов выявлялись однотипные структурные изменения на ЭФ-полосе. Однако верифицированными в рамках патогенетического варианта ДФГ они оказались лишь у родственников первой линии больных с наследственными коллагенопатиями. Определив, что ведущее место

среди нарушений финального этапа гемокоагуляции у пациентов с МД принадлежит структурным аномалиям фибриногена – дисфибриногенемии, все достоверные критерии данного синдрома мы объединили по основным классификационным признакам следующим образом:

Клинические признаки

1. Микроциркуляторный или петехиально-пятнистый тип кровоточивости.
2. Хронические ишемически-тромботические эпизоды.
3. Частое сочетание их с системной мезенхимальной дисплазией.
4. Упорные геморрагии, несмотря на проводимую терапию.
5. Отягощенный семейный анамнез.
6. Ранняя манифестация геморрагических симптомов.
7. Нередко субклиническое или асимптомное течение патологии.

Лабораторные критерии

1. Нормальная концентрация фибриногена в плазме (2,0 - 3,9 г/л по Clauss); редко – гипо (а) фибриногенемия.
2. Часто – гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, арахидонат.
3. Нормальные показатели АПТВ, ОФТ (концентрация РФМК), активности антикоагулянтов.
4. Удлинение конечного этапа свертывания: про-

лонгирование ТВ, ПТВ – **ведущий признак при скрининг-диагностике.**

5. Удлинение Эхитоксового (яд эфы, *Echis multisquamosus*) и/или Анцистродонового (яд щитомордника, *Agkistrodon halys halys*) времени свертывания крови.

6. Пролонгирование скорости Ауто- (реже или/и Гетеро-) полимеризации мономеров фибрина.

7. Активация (реже угнетение) XIIa-зависимого фибринолиза по лизису зуглобулинового сгустка.

8. Дефицит фибринопептидов А и/или фрагментов протромбина (FP1, FP2).

Молекулярно-генетические маркеры

1. Структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокусировании, эмиссионной фотометрии, электронной микроскопии [14].

2. Отсутствие и/или аномалия функциональных сайтов, дисбаланс аминокислот при секвенировании и амплификации материнской ДНК – **окончательная молекулярно-генетическая верификация.**

3. Рентгеновская кристаллография фибриногена и фибрина ("Knobe-hole interactions"), функциональная неполноценность доменов связывания.

Заключение. Таким образом, при синдроме СМД нарушения в системе гемостаза преимущественно затрагивают конечный этап свертывания крови. При этом наиболее часто выявляются нарушения процессов тромбин-опосредованной полимеризации фибрин-мономеров. Оценка эффективности конечного каскада свертывания возможна и правомочна на базе исследования ядовитых коагуляционных тестов, тестов полимеризации фибрин-мономеров, показателей фибринолиза, а также определения активности фактора XIIIa наряду с проведением «базисных» коагуляционных тестов, но и на основе выполнения электрофоретической детекции выделенного фибриногена, а в ряде случаев и молекулярно-генетического анализа. В распознавании аномалий фибриногена предложены критерии ДФГ облегчат дифференциацию и верификацию коагулологических поломок при синдромах СМД. Определение патогенетических вариантов нарушений конечного этапа свертывания у пациентов с СМД позволит в ближайшем будущем приблизиться к решению проблемы направленной терапии пациентов с диспластическими синдромами.

Литература

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот // Метод. рекоменд. – М., «НьюДиамед», 2001. – 134 с.
2. Баркаган, З.С. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, Г.А. Суханова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 1. – С. 14-16.
3. Батрак, Т.А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.А. Батрак. – Барнаул, 1999. – 32 с.
4. Кадурин, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурин. – СПб.: «Невский Диалект», 2000. – 271 с.
5. Литвинов, Р.И. Фибронектин в свертывании крови и патологии гемостаза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Р.И. Литвинов. – Казань, 1993. – 32 с.
6. Луговской, Э.В. Фибрин-момеры и фибронектин в реакциях свертывания крови и фибринолизе / Э.В. Луговской. – Киев: Наукова Думка, 2004. – 249 с.
7. Перегудова, И.Г. Диагностика нарушений конечного этапа свертывания крови при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и некоторых геморрагических диатезах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.Г. Перегудова. – Барнаул, 1992. – 21 с.
8. Суханова, Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: дисс. ... докт. мед. наук / Г.А. Суханова. – Барнаул, 2004. – 248 с.
9. Фибронектин. Особенности культивирования клеток. http://www.ksu.ru/nikto/cell/rasdel2/r2_p1.html
10. Balogh, I. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia / I. Balogh, G. Szoke, L. Karpati [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 96. – № 7. – P. 2479-2486.
11. Blomback, B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis / B. Blomback // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 83. – № 1. – P. 1-75.
12. Capellato, M.G. A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency / M.G. Capellato, A.R. Lazzaro, F. Marafioti, G. Polato, A. Girolami // Haematologia (Budap). – 1987. – Vol. 20. – № 3. – P. 179-187.
13. Cox, A.D. Factor XIIIa binding to activated platelets is mediated through activation of glycoprotein IIb-IIIa / A.D. Cox, D.V. Devine // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1006-1016.
14. Galanakis, D.K. Inherited dysfibrinogenemia: emerging abnormal structure associations with pathologic and non-pathologic dysfunctions / D.K. Galanakis // Semin. Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 19. – P. 386-395.
15. Matsuda, M. Structure and functions of fibrinogen: insights from dysfibrinogens / M. Matsuda, T. Sugo, N. Yoshida [et al.] // Thromb. & Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 283-290.
16. Mosesson, M.W. Fibrinogen and fibrin polymerization: Appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly / M.W. Mosesson // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 1997. – P. 257-267.
17. Muszbek, L. Interaction of thrombin with proteins other than fibrinogen (thrombin susceptible bonds). Activation of factor XIII / L. Muszbek, K. Laki // In: Machovich R, editor. The Thrombin. Boca Raton: CRC Press, 1984. – P. 83-102.

**НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ
КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПАЗИИ**

**В.Г. СТУРОВ, А.В. ЧУПРОВА,
С.Я. АНМУТ, В.А. ПЛЮШКИН**

Нарушения конечного этапа свертывания крови являются патогномоничными видами нарушений гемостаза при синдроме системной мезенхимальной дисплазии. Представлены результаты комплексного обследования 172 пациентов с тяжелыми вариантами врожденных диспластических состояний. Определено, что у пациентов с наследственными коллагенопатиями чаще всего встречаются нарушения гемостаза в виде аномалии фибриногена (дисфибриногенемии) и нарушений полимеризации мономеров фибрина, приводящие к образованию неполноценного фибринового сгустка. У пациентов с СМД выявляется дефицит фибронектина как важного компонента, обеспечивающего полноценное межклеточное взаимодействие. Впервые в отечественной клинике охарактеризована структурная организация молекулы фибриногена с помощью электрофореза, определившая характер структурно-функциональных аномалий данного гликопротеида у больных с СМД. Предложенные критерии диагноза дисфибриногенемии будут иметь реальное клиническое применение и облегчат ориентацию врачей в столь сложной патологии.

Ключевые слова: конечный этап свертывания крови, мезенхимальная дисплазия, дисфибриногенемия, фибронектин

**INFRINGEMENTS OF THE FINAL STAGE OF BLOOD
COAGULATION IN PATIENTS WITH THE SYSTEMIC
MESENCHYMAL DYSPLASIA SYNDROME**

**STUROV V.G., TCHUPROVA A.V.,
ANMUT S.YA., PLYUSHKIN V.A.**

Infringements of the final stage of blood coagulation are pathognomonic kinds of infringements of haemostasis at the systemic mesenchymal dysplasia syndrome. Results of complex study of 172 patients with severe variants of congenital dysplastic conditions are submitted. It is determined, that patients with hereditary collagenopathias have infringements of haemostasis as anomaly of fibrinogen (dysfibrinogenaemias) and infringements of fibrin monomers polymerization, resulting in the formation of a defective fibrinous clot more often. Deficiency of fibronectin as the important component providing high-grade intercellular interaction is revealed in patients with systemic mesenchymal dysplasia. For the first time in domestic clinic, the structural organization of a fibrinogen molecule with the electrophoresis determined the character of structurally functional anomalies of the given glycoprotein in patients with systemic mesenchymal dysplasia is characterized. The offered criteria of the diagnosis of dysfibrinogenaemia will have real clinical application and will facilitate orientation of doctors in such complex pathology.

Key words: the final stage of blood coagulation, mesenchymal dysplasia, dysfibrinogenaemia, fibronectin