

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

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

Основным компонентом, обеспечивающим эффективное течение конечного этапа свертывания крови с образованием и последующей консолидацией волокнистого фибрина, является молекула фибриногена [1].

Нарушения процесса ее трансформации с фибрин у больных с системной мезенхимальной дисплазией (СМД) является частым феноменом, однако в литературе ему посвящены лишь отдельные публикации [2–4]. При этом акцент в изучении данной проблематики делается лишь на сдвиги в базисных параметрах гемостаза, оценку реакция полимеризации мономеров фибрина, реакции тромбинопосредованного метаболизма фибриногена. Поэтому неизученными остаются многие стороны клеточных, молекулярных, морфо-функциональных и биохимических свойств биологических компонентов, участвующих в реакция 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 работы – дать характеристику состоянию системы гемостаза у больных с системной гематомезенхимальной дисплазией, оценить ранее мало изученные механизмы развития нарушений конечного этапа свертывания крови и связанных с ними геморрагических и тромботических проявлений, на основе полученных данных предложить новые клинико-лабораторные критерии дисфибриногенемии и эффективные пути профилактики и терапии указанных коагуляционных сдвигов.

Материалы и методы

Обследовано 172 больных, наблюдавшихся в Гематологической клинике областной клинической больницы Новосибирска в возрасте от 2 до 34 лет, 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 лиц мужского и 30 лиц 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 (ДФГ).

Выделены 4 группы по преимущественному нарушению в системе гемостаза. В 1-ю вошли 75 больных с генетически верифицированными вариантами наследственных коллагенопатий, с учетом существующих диагностических критериев [5], структуризация которых представлена в табл. 1; во 2-ю – 60 больных различными вариантами наследственных тромбоцитопатий; в 3-ю – 27 больных подростков с дефицитом и/или аномалией фактора Виллебранда, в 4-ю – 10 больных гемофилией (9 мальчиков с наследственным дефицитом фактора VIIIК-гемофилия А и 1 ребенок с гемофилией В).

Все коагулологические исследования проводились с помощью гемокоагулометра СА-50 (“Sysmex”, Япония) и лазерного агрегометра Chrono Log (США), согласно рекомендациям [6] с использованием реактивов фирм «Технология-Стандарт» (Барнаул), «РЕНАМ» (Москва). Также в работе использовались тесты с ядовитыми гетерогенными коагулазами змей отечественной фауны и реакции оценки ауто- и гетерополимеризации мономеров фибрина.

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

Одномерный электрофорез (ЭФ) нативного фибриногена в геле полиакриламида (ПАГ) с добавлением ацетат-Д-сефарозы 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 СМД были разной локализации и степени выраженности. У подавляющего большинства из них наблюдалась контактная кровоточивость 1–2 и более локализаций. При этом у больных с дифференцированными тромбоцитопатиями 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 микроциркуляторный и/или смешанный характер, что сопровождалось гипоагрегацией тромбоцитов на коллаген и нативный фибрин (до 25–30%); $p < 0,005$, умеренным дефицитом активности фактора фон Виллебранда (до 50–60% от нормы; $p < 0,002$). Примечательно, что у больных тяжелыми коагулопатиями (гемофилия А и В) на фоне СМД к классической гематомной кровоточивости присоединялись еще петехиально-пятнистые и микроциркуляторные геморрагии, что лишней раз подчеркивало вовлеченность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в системный диспластический процесс.

У всех пациентов с СМД имели место комбинированные варианты нарушения свертывания крови, затрагивающие, в той или иной степени, конечный его этап (табл. 2). Среди различных изолированных нарушений первичного гемостаза: в виде дизагрегационной тромбоцитарной дисфункции (34,8% наблюдений), дефицита уровня и активности фактора фон Виллебранда (15,7% пациентов), тяжелого дефицита факторов свертывания VIII и IX (5,8% наблюдений), превалировали нарушения финального этапа генерации гемокоагуляционного каскада на уровне реакций генерации фибрина. Среди нарушений гемостаза у них были зарегистрированы различные варианты качественных (структурных) аномалий фибриногена – дисфибриногенемии (82,5% наблюдений), что подтверждает высокую распространенность данной коагулопатии в популяции больных СМД. Важно отметить, что на этапе первичной диагностики, т.е. 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.

При рассмотрении конкретных случаев наличия торможения тестов полимеризации фибрин-мономеров у 28 (76,1%) больных с аномалиями конечного этапа свертывания крови было выделено 3 вида нарушений:

– Торможение аутополимеризации (43% наблюдений). При нормальной гетерополимеризации фибрин-мономеров этот сдвиг свидетельствует о нарушениях, связанных не с наличием ингибиторов полимеризации, а обусловленных структурными аномалиями фибриногена

(дисфибриногенемиями), что приводит к нарушению процессов самосборки фибрина [7].

– Торможение ауто- и гетерополимеризации фибрин-мономеров выявлено у 12 (19%) больных с СМД. В этих случаях можно предполагать наличие в плазме ингибиторов процесса полимеризации мономеров фибрина (МФ). Известно также, что ингибитором полимеризации МФ может быть и собственный аномальный фибриноген [4,7, 8].

– Изолированное торможение гетерополимеризации фибрин-мономеров при нормальной аутополимеризации выявлено у 7 (11%). В этом случае возникает 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 гетеро-ПФМ отмечается наклонность к умеренной гипофибриногенемии. 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 фибринофибриногенеза слабоэффективным [9-11]. Наряду с врожденным дефицитом фактора XIIIa в плазме, возможен также полиморфизм его субъединиц, приводящий как к геморрагическим проявлениями за счет нарушения аффинности фактора к рецепторным сайтам полимеризованных цепей полимеров фибрина [12], так и к ряду тяжелых тромботических осложнений в рамках синдрома гематогенных тромбофилий [13].

При оценке показателей фибринолитического потенциала выявлены 13 (20,6%) больных основной группы, имеющие нарушения процессов активации реакций «плазминоген-плазмин» в виде ускорения совокупного фибринолиза. При этом у 4 больных отмечено ускорение спонтанного лизиса эуглобулинового

сгустка, у 2 – стрептокиназиндуцированного, а в остальных 7 наблюдениях оба этих феномена, что говорит о сочетанном нарушении у этих больных как Хагеман-зависимого, так и XIIIa-независимого фибринолиза. Среди больных с нарушениями процессов полимеризации мономеров фибрина, было выявлено 9 (14,3%) больных у которых нарушения конечного этапа свертывания сочетались с патологией фибринолитического каскада плазмы. У 3 из них наблюдалось ускорение эуглобулинового лизиса при нормальной активности плазминогена, а у 5 – сочетание ускорения лизиса эуглобулинов с умеренной активацией плазминогена и у 1 пациента, с диагностированным врожденным дефицитом α_1 -антиплазмина, было выявлено снижение активности ингибитора фибринолиза (РАI-1). Следовательно у части больных геморрагический синдром ассоциировался как с нарушением конечного этапа свертывания, так и с активацией фибринолитического каскада 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 [14].

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 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 [15]. Фибронектин – 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 табл. 3 представлены концентрационные характеристики фибронектина у больных СМД. Выявлено, что у больных с дифференцированными вариантами наследственных коллагенопатий достоверно снижается уровень фибронектина в плазме – до $247,2 \pm 19,5$ (при контроле $348,91 \pm 23,4$) мкг/мл, а у больных с иными вариантами СМД – в среднем в 1,5 раза. Особенно выраженными

указанные изменения отмечались у больных с нарушениями конечного этапа свертывания, сопровождающимися геморрагическими синдромами (рис. 1).

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

Поскольку в структуре молекулы фибронектина 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 фибронектина 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, фибронектин увеличивает его прочность (консолидацию) и фиксацию на раневой поверхности. В кожных ранах фибрин, покрытый фибронектином, образует субстрат для вставания фибробластов и эндотелиальных клеток в процесс регенерации, т.е. участвует в поздних репаративных реакциях [16, 17].

Также представлялось логичным определить особенности структурной организации молекулы фибриногена у больных с предполагаемым наличиемДФГ по данным электрофоретического сканирования в полиакриламидном геле (рис. 2).

На базе указанного метода исследования в группе больных с дифференцированными формами наследственных коллагенопатий (НК) выявили явно выраженные структурные изменения молекулы фибрина/фибриногена. У 2 больных синдромом Марфана (1 подросток с синдромом Сотоса и больной с синдромом Ашарда) были выявлены 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 молекулярной массой в диапазоне 65–70 кД, а у больного с синдромом Сотоса структурные изменения распространялись также на регион 75 кД 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 также 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. В указанных наблюдениях скорость спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка ускорялась – до $330 \pm 15,6$ с (при норме 370–590 с); $p < 0,01$.

У больных с синдромом Элерса–Данлос и Вролика–Лобштейна были выявлены слабые изменения на сканограмме элетктрофореза. Характеризовались они отсутствием ЭФ положительных включений в области предполагаемого локуса расположения A α -цепей молекулы фибриногена с массой 70–95 кД, что свидетельствовало о неполноценности процессов полимеризации МФ в результате дефекта участка A α (knob), и, как следствие его, нарушения аффинного прикрепления к нему участка B β (hole). У больных с синдромом несовершенного остеогенеза данный феномен подтверждался нарушением процессов тромбининдуцированной ауто-ПФМ, гипоагрегацией тромбоцитов с нативным фибрином (в концентрации 2,4 г/л) и тромбином в субпороговой дозе (активностью 1 НИИ/мл), а также умеренным дефицитом активности транслутаминазы (фактора XIIIa). Несмотря на эти сдвиги, показатели активности протромбина (оценивающиеся по тестам протромбинового времени и эхитоксовому времени) и скорость отщепления фибринопептидов А от α -цепей (оцениваемая по данным анцистродонового теста) оставались нормальными.

Следовательно, в случае отсутствия биохимически значимых изменений полимеризационной активности МФ у больных с аномальными фибриногенами (ДФГ) упор в диагностике коагулологических дисфункций следует делать на выявление дефектов в структуре A α -цепей, сопровождающихся нарушением функциональных сайтов, которые обеспечивают полноценное взаимодействие доменов цепей фибриногена с тромбином и/или аффинными участками B β -цепей (hole) в D-домене фибрина. В заключении 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 приводит к

существенному изменению функциональной активности данных структурных компонентов фибринового сгустка [8, 10].

Таким образом, традиционная биохимическая оценка эффективности конечного этапа свертывания с помощью тестов с ядовитыми гетерогенными коагулазами, оценки скорости полимеризации ФМ не являются убедительными и окончательными для постановки диагноза “дисфибриногенемия”. Лишь анализ молекулярной структуры фибриногена, в частности, с использованием методов электрофоретического сканирования в ПАГ, позволяет окончательно подтвердить наличие структурных аномалий фибриногена.

По полученным данным, у больных 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 молекулярной массой 55-60 кД, что соответствует в большей мере участкам В β -цепей и β -hole в D-домene молекулы. У больных с Элерсаподобным фенотипом выявились слабо выраженные изменения на ЭФ-сканограмме подвижности молекулярной структуры выделенного фибриногена. Затрагивали они преимущественно NH₂-концевые участки γ -цепей и части крупномoleкулярных E-D-доменов. Как известно, последние ответственны за присоединение других комплементарных последним D-E-доменов со сдвигом молекулы на $\frac{1}{2}$ и образуют центры связывания в протофибриллярной структуре с помощью SH₂-связей [9, 17].

У лиц с MASS-фенотипом визуальнoзначимые нарушения 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 Анцистронового теста (с ядом щитомордника *Agkistrodon halys halys*) в 1,3-1,38 раза и, ассоциированного с последним, замедление скорости ауто-ПФМ в связи с нарушением отщепления фибринопептидов А (FP-A) от A α -цепей фибриногена, а также дефектов отщепления FP-B соответственно от В β -цепей гликопротеида.

Менее показательными оказались результаты ЭФ-исследования структуры фибриногена в группе пациентов, страдающих различными вариантами наследственных тромбоцитарных дисфункций (НТП), которые сочетались с маркерами нарушений конечного этапа свертывания вследствие наличия ДФГ,

преимущественно с нарушением процессов ПФМ, либо с гиперфибринолизом за счет повышенной чувствительности аномального фибрина к плазмину и t-РА.

У всех 11 пациентов с НТП и 2 больных с тяжелой и среднетяжелой формой болезни фон Виллебранда изменялись электрофоретические полосы осажденного фибриногена. Затрагивали эти сдвиги область средней части молекулы в области участком с ММ в диапазоне 55–65 кД. Последние, как известно, соответствуют участкам В β -цепей и проксимальному участку γ -цепей в виде дополнительных «композигов» в указанных зонах. Лишь у 2 больных с ПА типом болезни Виллебранда (1 ребенок с синдромом Ашарда) определялись дополнительные включения в молекулярной структуре в области метки, соответствующей 75 кД. Возможно, что в этой зоне имеются участки, ответственные за комплиментарное связывание внутритромбоцитарного фибриногена из α -гранул с адгезивными молекулами, адсорбированными в эндотелиоцитах. Одним из наиболее значимых подобного рода адгезивных агентов является сам фактор фон Виллебранда (ФВБ). Логично предположить, что при структурном дефекте ФВБ (что возникает при II типе одноименной болезни) нарушается процесс пристеночного свертывания в виде “двойного” угнетения адгезивного потенциала тромбоцитов. С одной стороны, врожденная ДФГ с аномалией внутритромбоцитарного фибриногена α -гранул приводит к нарушениям межтромбоцитарного взаимодействия, а с другой – имеющийся дефект хранения ФВБ в гранулах хранения *Weibell-Pallade* в эндотелиальном матриксе вызывает еще большие коагулологические поломки.

У кровных родственников обследуемых больных выявлялись однотипные структурные изменения на ЭФ-полосе. Однако верифицированными в рамках патогенетического варианта ДФГ они оказались лишь у родственников 1-й линии больных с наследственными коллагенопатиями.

Определив, что ведущее место среди нарушений финального этапа гемокоагуляции у больных МД принадлежит дисфибриногемиям, мы распределили все достоверные критерии диагноза ДФГ по основным классификационным признакам следующим образом:

Клинические признаки:

- 1) микроциркуляторный или пятыхиально-пятнистый тип кровоточивости;
- 2) либо хронические ишемически-тромботические эпизоды;
- 3) частое сочетание их с системной мезенхимальной дисплазией (СМД);
- 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 (2–3,9 г/л по Clauss); редко – гипо (а) фибриногенемия;

2) часто – гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, арахидонат;

3) нормальные показатели Активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ); орто-фенантролинового теста (ОФТ), оценивающего концентрацию РФМК; активности антикоагулянтов;

4) удлинение конечного этапа свертывания: пролонгирование Тромбинового времени (ТВ), Протромбинового теста (ПТ) – ведущий признак при **скрининг-диагностике**;

5) удлинение эхитоксового (яд эфы, *Echis multisquamosus*) 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) XIIIa-зависимого фибринолиза по лизису эуглобулинового сгустка;

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

Молекулярно-генетические маркеры:

1. Структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокуссировании, эмиссионной фотометрии, электронной микроскопии [21].

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.

Таким образом, при синдроме СМД нарушения в системе гемостаза преимущественно затрагивают конечный этап свертывания крови. При этом наиболее часто выявляются нарушения процессов тромбинопосредованной 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 проб. Геморрагические ДФГ патогномичны для СМД и связаны как со структурной аномалией коллагенового матрикса, стенки сосудов, так и со снижением концентрации плазменного фибронектина. Диагностика структурных аномалий фибриногена (дисфибриногеней) должна базироваться не только на гемокоагуляционных тестах, но и на основе выполнения электрофоретической детекции выделенного фибриногена, а в ряде случаев и молекулярно-генетического анализа. В распознавании аномалий фибриногена предложенные критерии ДФГ облегчат дифференциацию и верификацию коагулологических поломок при синдромах СМД. Определение патогенетических вариантов нарушений конечного этапа свертывания у больных СМД позволит в будущем приблизиться к решению проблемы направленной терапии больных диспластическими синдромами.

Литература

1. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis // *Thromb. Res.* – 1996. – Vol. 83, N 1. – P. 1–75.
2. Баркаган З. С., Суханова Г. А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2004. – № 1. – С. 14–16.
3. Суханова Г. А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 2004.
4. Батрак Т. А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: Автореф. дис....канд. мед. Наук. – Барнаул, 1999.
5. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). – СПб.: Невский Диалект, 2000.
6. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Метод. рекоменд. – М.: НьюДиамед; 2001.
7. Перегудова И. Г. Диагностика нарушений конечного этапа свертывания крови при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и некоторых геморрагических диатезах: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Барнаул, 1992.
8. Mosesson M. W. Fibrinogen and fibrin polymerization: Appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly // *Blood Coagulation Fibrinolysis.* – 1997. – P. 257–267.
9. Matsuda M., Sugo T., Yoshida N. et al. Structure and functions of fibrinogen: insights from dysfibrinogens // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82. – P. 283–290.
10. Muszbek L., Laki K. Interaction of thrombin with proteins other than fibrinogen (thrombin susceptible bonds). Activation of factor XIII / In: Machovich R. (ed.) *The Thrombin.* Boca Raton: CRC Press; FL, USA, 1984. – P. 83–102. Galanakis D.K. Inherited dysfibrinogenemia: emerging abnormal structure associations with pathologic and nonpathologic dysfunctions // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1993. – Vol. 19. – P. 386–395.
11. Capellato M. G., Lazzaro A. R., Marafioti F. et al. A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency // *Haematologia (Budap).* – 1987. – Vol. 20, N 3. – P. 179–187.
12. Balogh I., Szoke G., Karpati L. et al. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, N 7. – P. 2479–2486.

13. Cox A. D., Devine D. V. Factor XIIIa binding to activated platelets is mediated through activation of glycoprotein IIb-IIIa // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1006–1016.

14. Литвинов Р. И. Фибронектин в свертывании крови и патологии гемостаза: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Казань, 1993.

15. Фибронектин. Особенности культивирования клеток.
http://www.ksu.ru/nilkto/cell/rasdel2/r2_p1.html

16. Луговской Э. В. Фибрин-мономеры и фибронектин в реакциях свертывания крови и фибринолизе. – Киев: Наукова Думка, 2004.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

В. Г. Стуров, А. В. Чупрова, С. Я. Анмут, В.А. Плюшкин

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме. В статье представлены результаты исследования показателей конечного этапа свертывания крови, произведена оценка структуры молекулы фибриногена и концентрации фибронектина у больных с синдромом мезенхимальной дисплазии (МД). При МД преимущественно нарушаются процессы процессов тромбин-опосредованной полимеризации фибрин-мономеров. В ряде случаев эти изменения связаны с наличием в кровотоке аномальных фибриногенов – дисфибриногемии (ДФГ). Оценка структурной композиции фибриногена позволяет выявить нарушения на уровне функциональных сайтов молекулы фибриногена и центром связывания коагуляционных протеинов. Концентрация фибронектина существенно снижается при наличии геморрагических вариантов МД, а у больных тромбогенными формами мезенхимальной дисплазии (МД) имеет тенденцию к повышению, что связано как со структурной аномалией коллагенового матрикса, стенки сосудов, так и дефектами реакции генерации фибрина/фибриногена. Предложены диагностические критерии ДФГ, которые позволят верификацию дефектов гемостаза при МД. Определение патогенетических вариантов нарушений конечного этапа свертывания у больных СМД позволит в ближайшем будущем приблизиться к решению проблемы направленной терапии больных диспластическими синдромами.

Ключевые слова: *конечный этап, фибриноген, фибронектин, полимеризация мономеров фибрина, дисфибриногемии*

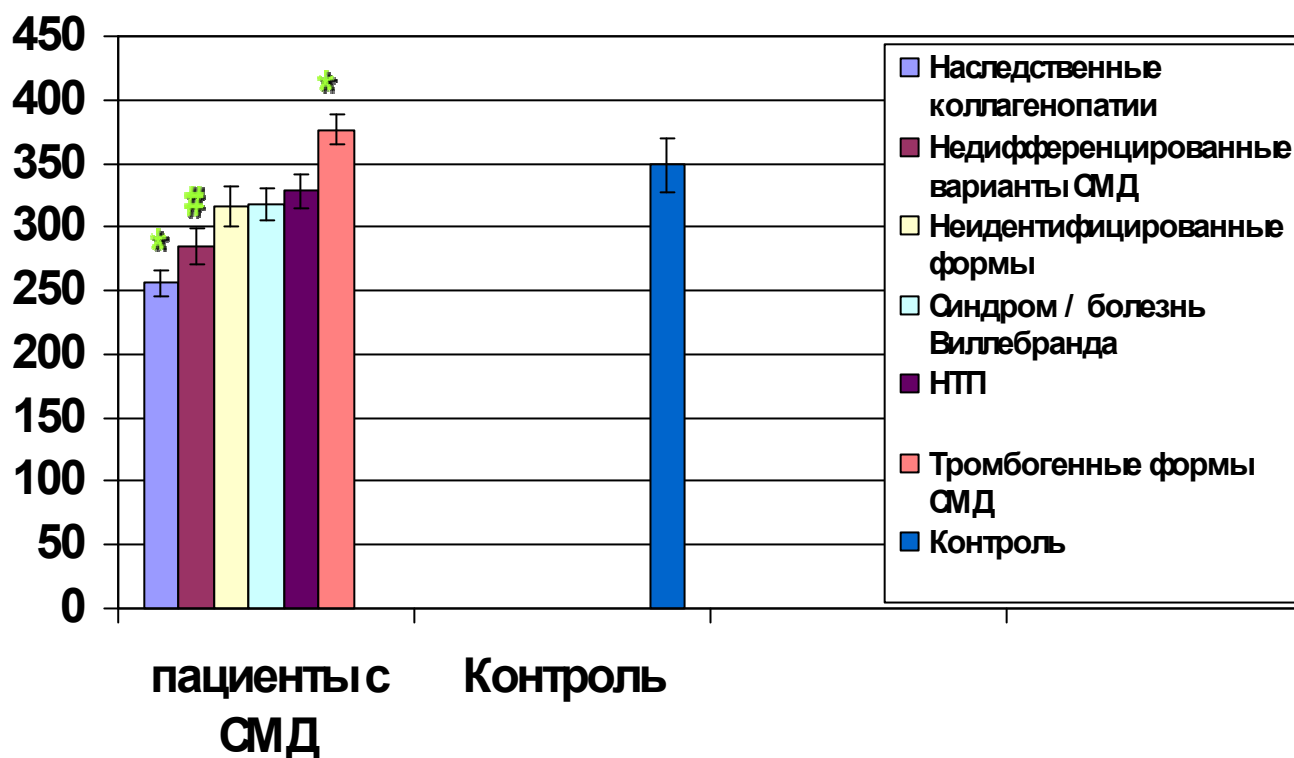


Рис.1. Концентрация фибронектина в плазме больных СМД (мкг/мл)

** - $p < 0,005$, # - $p < 0,01$*

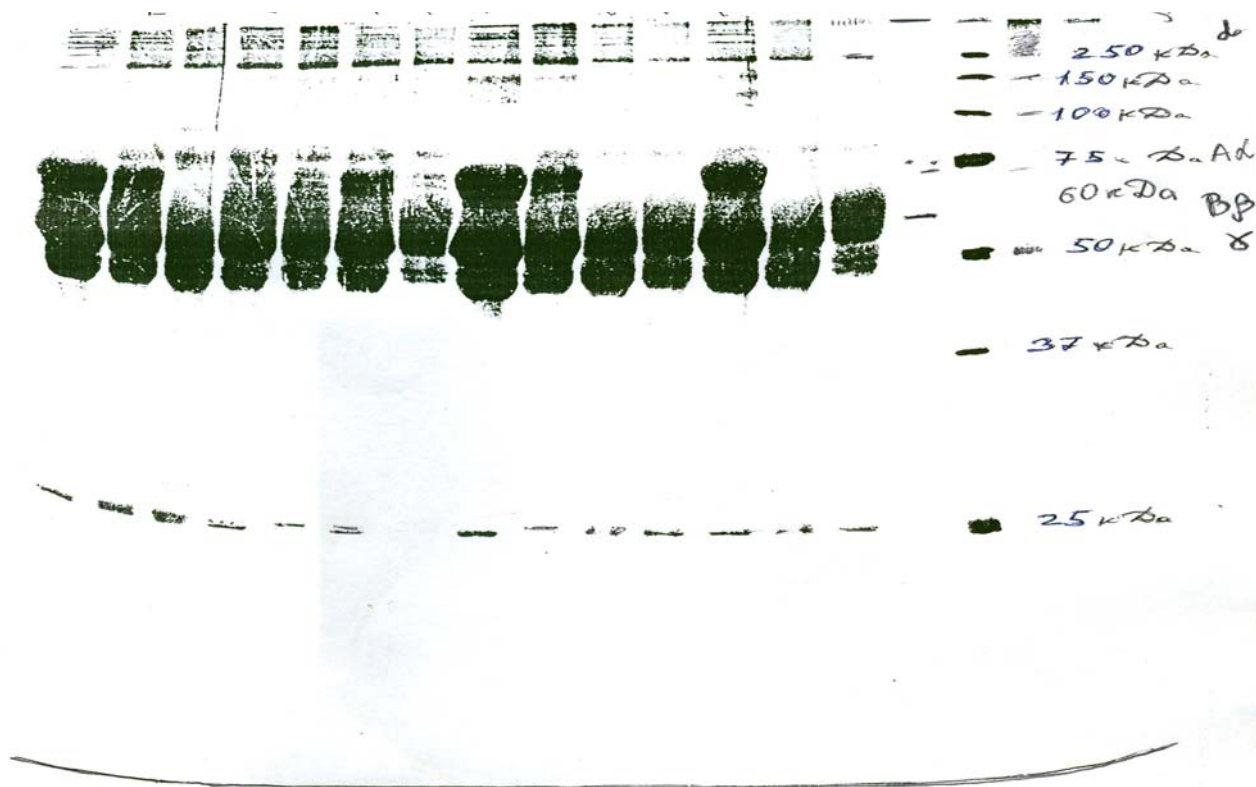


Рис. 2. Сканограмма выделенного фибриногена пациентов с СМД в геле полиакриламида (негатив).