

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСФИБРИНОГЕНЕМИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов, С.Я. Анмут

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Среди нарушений конечного этапа свертывания наиболее частыми и клинически значимыми являются весьма разнообразные и многочисленные структурные и функциональные аномалии фибриногена (фактора I – FI). Все варианты фибриногена, имеющего аномальную структуру объединяются в группу “дисфибриногенов” (dysfibrinogens), а состояния, связанные с клиническими проявлениями дисфункциональных реакций указанных белков – дисфибриногенемиями (ДФГ) [1].

Под термином “дисфибриногенемия”, в настоящее время, понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленных аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза, вследствие изменения белковой или углеводной части молекулы FI [2, 3].

Впервые дефект фибриногена описан в 1958 г. С. Imperato и соавт. [4] у 8-летней девочки с тяжелыми кровотечениями и гипофибриногенемией. В плазме иммунологическим методом не определялась молекула фибриногена; в семье отмечались коагуляционные нарушения. Авторы назвали это состояние “фибриноастенией”. Наследственный характер ДФГ был впервые установлен D. Menache в 1964 г. [5], наблюдавшего отца и 14-летнего сына с аномальным фибриногеном, названным позднее Париж I. С тех пор, как появились первые сообщения о ДФГ, ежегодно публикуются сообщения о нескольких десятках новых случаев этого состояния. На сегодняшний день в мировой литературе имеется информация о 324 видах наследственных ДФГ [4], наиболее полно представленных в сети Internet на сайте http://www.gwht.org/pages/database_fibrino.html в мировой генотипической библиотеке аномальных фибриногенов. Следует отметить, что увеличение количества ДФГ в значительной мере обусловлено тем, что из всего многообразия неуточненных коагулопатий наиболее легкой в плане верификации является именно этот ее вид. При этом, как подробно будет освещено ниже, решающее значение в клинической диагностике нарушений конечного этапа процесса гемокоагуляции имеют широкодоступные для отечественной медицины ядовитые пробы и тесты, оценивающие скорость процессов полимеризации фибрин-мономеров (FM) [5].

Молекулярно-генетические аспекты патогенеза ДФГ. Дисфибриногенемии относят к так называемым «молекулярным болезням». В данном случае – к болезням молекулы фибриногена, в патологической основе которой лежит мутация гена, кодирующего синтез ее пептидной части.

Гипо - и афибриногенемия (полное отсутствие фибриногена в крови) бывают врожденными (встречаются в клинике исключительно редко) и приобретенными. Приобретенные гипо - и афибриногенемии особенно часто выявляют акушеры и хирурги у больных с развивающимся острым ДВС-синдромом, реже возникновение их связано с тяжелым нарушением функции печени [6, 7].

В большинстве наблюдений ДФГ связана с аномалиями в белковой части. В основном они сводятся к тому, что в пептидных цепях “выпадает” та или иная аминокислота (делеция), а еще чаще происходит ее замена аминокислоты на другую (инсерция). Так, например, в фибриногене Detroit в α -цепи Arg-19 заменен на Ser-, а в фибриногене Sidney Arg-16 замещен на His-. Аналогичная замена имеется и в фибриногене Naifa, только в положении 275 γ -цепи, а у фибриногена Baltimor III в α -цепи в 308 положении имеет место замена Asp- на Lys- [8, 9]. Некоторые из других вариантов аминокислотных замен (нонсенс-мутаций) в структуре молекулы фибриногена представлены на рис. 1.

У некоторых фибриногенов аминокислотная позиция изменена не в отдельных позициях, а в целом во фрагменте той или иной пептидной цепи (рис. 2). Таким образом, изменения в пептидных цепях могут быть очень разнообразными. Наиболее часто они затрагивают α - и γ - цепи, при этом β -цепь, по-видимому, является более генетически устойчивой [3, 8], что объясняется особенностями структурно-доменной организации цепей фибриногена. Она представлена D и E- доменами (D, E-domain) в структуре γ - и α -цепей (γ, α -chain) соответственно.

Согласно международной номенклатуре, все ДФГ обозначаются по названию того населенного пункта или местности, где они впервые были обнаружены. Существуют города, в которых открыто по два и более вида ДФГ. В настоящее время описано множество типов фибриногенов – Baltimor I, II, III, IV, Paris I, II, Detroit, Quebec, London, Vena, Leningrad, Wiesbaden, Cleveland, Philadelphia, Montreal, Munchen, Barnaul и др. Характерно, что каждый из них имеет свои биохимические особенности, а суммарно их насчитывается уже более 330. Установлено, что если аминокислотные замены локализованы в середине пептидной цепи, то это незначительно, либо практически не влияет на функциональные свойства фибриногена, чем инсерции в начальных или терминальных отделах белковой молекулы.

По данным J. McDonagh et al. [10], у некоторых больных ДФГ сочетается с гипофибриногенемией без увеличения катаболизма данного белка, что связано с уменьшением синтеза аномального, а, возможно, и нормального фибриногена. В то же время гипофибриногенемия при наличии фибриногена Bethesda II и III, Philadelphia связана с усилением его катаболизма.

Наиболее значимыми биохимическими изменениями аномальных фибриногенов являются:

- изменение изоэлектрической точки;
- изменение электрофоретической подвижности пораженных пептидных цепей;
- изменение чувствительности их к тромбину;
- нарушение доступности фактора XIIIa;
- нарушение чувствительности к плазмину;
- нарушение присоединения ионов Ca^{2+} ;
- исчезновение или уменьшение агрегирующей способности тромбоцитов;
- нарушение нормального взаимодействия с мембранами других форменных элементов крови (моноцитов, фибробластов, гистиоцитов, макрофагов и др.).

Отражается ли ДФГ на целом ряде патофизиологических процессов, связанных с FII, пока остается малоизученным. Достоверно установлено лишь то, что ДФГ мало влияют на реологические свойства крови, однако могут быть потенциально опасными в плане нарушения коагуляционных свойств плазмы и агрегационно-адгезивных свойств тромбоцитов.

Причина повышенной тромбогенности при ДФГ связывается с нарушением антикоагулянтного действия аномального фибриногена. Поскольку в физиологических условиях нормальный F1 действует как антитромбин, то при развитии ДФГ нарушается взаимодействие антитромбина с плазменными прокоагулянтами (в том числе с фибрином и тромбином), в результате чего у больных имеется склонность к тромбообразованию [3, 7]. Стоит отметить, что у детей и подростков тромботические варианты ДФГ встречаются значительно реже, чем геморрагические [8-10].

При наличии аномального фибриногена процесс его трансформации в фибрин нарушается по-разному. Принципиально эти сдвиги можно свести к следующему [9-10]:

- ◆ полностью нарушается отщепление от молекулы фибриногена одного или обоих фибрин-мономеров или этот процесс существенно пролонгируется.
- ◆ в результате изменения концевой аминокислоты в фибрин-мономерах под влиянием тромбина, они теряют способность к самосборке в цепи фибрина, либо этот процесс происходит крайне медленно; в итоге сгусток фибрина образуется либо образуется весьма длительно, либо не образуется вообще.
- ◆ теряется биодоступность фактора XIIIa к аномальной молекуле фибриногена, в результате чего сгусток фибрина хотя и образуется, но не стабилизируется, в связи с чем усиливается его способность растворяться в 5М мочеvine [5]; при этом создается ложное впечатление об отсутствии фибринстабилизирующего фактора, тогда как он присутствует в плазме в достаточном количестве и функционально активен [12].
- ◆ в нормальном фибриногене при аминокислотных остатках в положении 306-308 γ -цепи присоединены ионы кальция, которые защищают фибриновый сгусток от расщепления плазмином; в результате чего ионы кальция не связываются с молекулой F1, и она не защищена от интенсивного разрушения плазмином. В результате сгусток легко растворяется, создавая ложное впечатление о резком повышении активности фибринолитической системы, тогда как на самом деле все показатели активности Хагеман-зависимого и XIIIa-независимого фибринолиза находятся в пределах физиологической нормы.
- ◆ значительно реже встречается противоположная ситуация: под влиянием тромбина очень быстро отщепляются фибрин-мономеры, при этом они так же быстро локализируются и фиксируются на эндотелиоцитах что способствует развитию варианта ДФГ, сопровождающегося очень легким тромбообразованием.

При большинстве геморрагических вариантов ДФГ структурная организация его существенно отличается от нормальной волокнистой, становясь гомогенной, слабоконсолидированной, неоднородной и, в ряде случаев, с повышенной чувствительностью к активаторам фибринолиза (плазмину, тканевому активатору плазминогена - t-PA) и другим лизирующим агентам (рис. 3).

Характерно, что генные мутации, ведущие к ДФГ, возникают не в половых хромосомах (в отличие от большинства коагулопатий, например гемофилии А и В), а только в аутосомах, поэтому ДФГ одинаково часто встречается как у лиц мужского, так и женского пола. По своему характеру эти мутации доминантные, т. е. они проявляются практически у всех лиц, их имеющих. Каждый больной член семьи имеет больного родителя. Отсюда и довольно высокая степень накопляемости больных с данной патологией в родословной [11, 13]. Так, недавно в зарубежной литературе было сообщение о выявлении ДФГ у отца, дочери и трех сыновей из шести членов семьи [13].

Кроме того, высокий процент обнаружения ДФГ связан с совершенствованием лабораторной базы оценки гемокоагулирующих параметров. С недавнего времени в клиниках все активнее используются в диагностике тесты, позволяющие оценить эффективность конечного этапа свертывания (анцистрононовый тест, определение уровня фибринопептидов А и В, D-димер), фрагментов протромбина (FP-1 FP-2), оценка скорости ауто- и гетерополимеризации FM, определение активности и уровня фактора XIIIa, и, наконец, методы электрофоретического сканирования молекулы фибриногена); исследование фибринолитической активности плазмы – определение уровня плазминогена, физиологических ингибиторов фибринолиза (PAI-1,2, протеазы NEXIN).

Клиника. Клинической особенностью ДФГ является то, что, как афибриногенемия, так и гипофибриногенемия, нередко протекают субклинически [9]. У части пациентов (особенно при изолированных аномалиях фибриногена) эта патология протекает вообще бессимптомно, у большей части – малосимптомно, и лишь у единиц имеет ярко манифестный характер течения.

В основном клиника ДФГ протекает с двумя видами нарушений: либо с геморрагическим, либо с тромботическим компонентом. Однако, что бывает в исключительных, наиболее проблемных и сложных для диагностики случаях, возможен сочетанный компонент ДФГ – тромбгеморрагический синдром.

Геморрагические проявления обычно умеренные, нередко сходные с проявлениями тромбоцитарной дисфункции, выражаются наличием петехий и экхимозов на коже туловища и конечностей, спонтанно повышенной кровоточивостью при травмах, удалении зубов, других оперативных вмешательствах. У отдельных больных могут наблюдаться эпизодические или рецидивирующие (чаще при сочетании ДФГ с тромбоцитопатией и/или синдромом Виллебранда) носовые кровотечения, у женщин продолжительные меноррагии. Кровотечения, за редким исключением, практически никогда не бывают резко выраженными. Чаще они больше опасны своей неожиданностью появления, нежели обильностью. Стоит отметить, что некоторые варианты ДФГ являются неотъемлемым “спутником” геморрагической мезенхимальной дисплазии, при которой аномалия конечного этапа свертывания крови, наряду с более или менее выраженной дисфункцией сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и клиническими признаками синдрома мезенхимальной дисплазии, могут создавать ярко выраженную (нередко полиморфную) картину геморрагического диатеза и требовать активной коррекционной терапии (с помощью стимуляторов коллагенообразования, активаторов синтеза гликозаминогликанов и биоэнергокорректоров) [17].

Более неблагоприятным по течению являются те виды ДФГ, которые характеризуются спонтанным тромбообразованием, локализация, степень и последствия которых, как правило, клинически непредсказуемы. Согласно последним исследованиям, к таким видам ДФГ обычно относятся те из них, при которых аномальные замены в начальных сегментах обычно сопровождаются геморрагическими проявлениями [11, 12].

У детей склонность к тромбообразованию встречается редко. При этом чаще отмечаются тромбозы вен, в основном при физической нагрузке, травме, хирургических вмешательствах.

Многие ДФГ, кроме коагуляционных нарушений, также характеризуются длительным заживлением ран с последующим формированием келлоидного рубца. Описаны случаи развития после незначительных травм тяжелых гемартрозов коленных суставов, напоминающих таковые при гемофилии. Однако общая невыразительность клинической

картины обычно затрудняет правильную и своевременную диагностику ДФГ. Заподозрить эту патологию позволяют:

- наличие неярких геморрагических проявлений;
- накопление подобных состояний в родословной с доминантным типом наследования;
- наличие случаев плохого заживления ран и их рубцевания;
- характерный тип нарушения свертывающей системы крови при ее исследовании.

Диагностика ДФГ. В отличие от множества других заболеваний, диагноз ДФГ, прежде всего лабораторный. Так при ДФГ количество тромбоцитов всегда нормальное, но зачастую отмечаются признаки гипоагрегации при действии некоторых физиологических индукторов. Во всех тестах, основанных на свертывании фибриногена аутотромбином, будут отклонения в сторону гипокоагуляции (время свертывания по Li-Whait, время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, активированное парциальное тромбопластиновое время - АПТВ, протромбиновый тест - ПТВ). При этом особое внимание уделяется протромбиновому тесту. Применение в этой методике тромбопластина совместно с ионами Ca^{2+} полностью подменяет внутреннее тромбопластинообразование, тромбин образуется быстро и, если в исследуемой крови присутствует полноценный фибриноген, то быстро и полноценно (в виде геля) образуется и сгусток фибрина.

Отдифференцировать качественные и количественные аномалии протромбина (FII) позволяют ядовитые тесты. Так, удлинение свертывания как в эхитоксовом тесте, так и ПТВ указывает на состояние гипо – (а) - протромбинемии или ДФГ (в случае наличия гипокоагуляции в анцистроновом времени свертывания). Изолированная же гипокоагуляция в тесте с ядом эфы многочешуйчатой (эхитокс) свидетельствует о качественном дефекте протромбина – диспротромбинемии. Таким образом, резко удлиненное ПТВ при нормальной или субнормальной концентрации фибриногена в плазме (определенной коагулометрически по методу D. Clauss) служат ориентировочными тестами на выявление ДФГ. Алгоритм ее лабораторной диагностики следует продолжить с использованием чистого протромбина и определением тромбинового времени (ТВ). Если в конечный каскад вступает полноценный фибриноген, фибриногенез произойдет очень быстро, если же фибриноген аномальный – сгусток образуется очень медленно или не образуется вовсе. Кроме того, суммарно конечный этап в условиях *in vitro* воспроизводится в тромбиновом тесте, а также пробами с тромбиноподобными ферментами змеиных ядов – анцистроном, рептилазой, арвином и др. Но последние, в отличие от тромбина, отщепляют от фибриногена только пептиды А (FP-A) и не активируют фактор XIII. Удлинение времени свертывания в этих тестах указывает на состояние, связанное с гипофибриногенемией, дисфибриногенемией, действием гепарина или других антитромбиновых препаратов (гирудин, батроксобин и др.), или наличием в кровотоке больших количеств РФМК и/или продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ/ПДФг). Таким образом, если ПТВ – лишь ориентирующий тест, то ТВ и анцистроновое время свертывания – тесты, позволяющие уточнить характер ДФГ. Если лаборатория располагает возможностями определения скорости ауто - и гетерополимеризации фибрин-мономеров, то с помощью последней методики можно верифицировать вариант аномалии молекулы фибриногена.

Однако при некоторых ДФГ (Paris I, Metz, Detroit) после добавления тромбина плазма вообще не свертывается. В таких случаях, прежде чем говорить о ДФГ, необходимо исключить афибриногенемия [14]. Для этого следует попытаться выявить наличие фибриногена в плазме другими методами. Наиболее просто и повсеместно для этой цели используется метод термокоагуляции (инкубация плазмы 10 мин, при температуре 56°C на

водяной бане). В случае афибриногенемии в пробирке не образуется ни сгустка, ни хлопьев фибриногена. При указанных типах ДФГ в результате термокоагуляции появляется либо сгусток, либо осадок в виде хлопьев, тогда как прибавление тромбина никакого эффекта не оказывает.

Современные методы диагностики ДФГ основаны на электрофоретической детекции молекулы фибриногена в геле полиакриламида, вследствие чего удается обнаружить структурные и биохимические аномалии молекулы и идентифицировать определенный тип патологии [8,15]. Иммунологические методы позволяют с помощью моноклональных антител дифференцированно определять высоко- и низкомолекулярные формы фибриногена, что является одним из критериев диагностики тромбофилии [10, 13, 16].

Важным в проведении лабораторных тестов является использование стандартизированных наборов и реагентов с определенной свертывающей активностью последних. Наиболее экономически доступными в отечественной практике и удовлетворяющими большинству этих требований являются реагенты фирмы “Технология-Стандарт” (Барнаул, Россия), адаптированные как для мануальных, так и для аппаратных методик на отечественных и зарубежных коагулометрах.

Таким образом, диагностика ДФГ становится доступной не только для специализированных клиник, но и большинства больниц малых городов, включая ЦРБ. Лабораторные исследования необходимо обязательно провести у родителей больного, так как, будучи доминантно наследуемой, эта патология обязательно проявится у одного из кровных родственников больного.

Как указывалось выше, ДФГ значительно реже характеризуется склонностью к повышенному тромбообразованию. В этих случаях лабораторная ситуация противоположна вышеописанной. Среди тестов коагулограммы имеется резкое укорочение показателя ПТВ и соответственно, якобы беспричинное, повышение в плазме уровня РФМК (на основании ОФТ-теста или определения уровня D-димера). Этот факт должен настораживать всегда, особенно у лиц молодого возраста. Чаще всего выявляется гиперкоагуляция в тромбиновом и анцистроновом тестах. Чтобы избежать ошибки, повторное исследование следует провести с тромбином, разбавленным в 5 раз или “тромбиновой” сывороткой. Ввиду крайне высокой чувствительности к тромбину аномального фибриногена, время образования сгустка фибрина в плазме больного все равно будет значительно укорочено, в сравнении с контролем. Подтвердить диагноз позволяют аналогичным образом проведенные исследования у нескольких кровных родственников больного.

подавляющее же большинство ДФГ при исследовании тромбинового теста характеризуются удлинением времени образования сгустка. Они же, как правило, сопровождаются геморрагическими проявлениями. К ним относятся ДФГ с аномальными фибриногенами – типы Buenos-Ayers, Detroit, Hessen, Caracas, New Orleans, Marcel, London III, IV, Houston, Leningrad, Istanbul и многие другие.

Дисфибриногенемий, при которых фибриноген плазмы вообще не свертывается – не более десяти. Среди них встречаются типы с аномальными фибриногенами – Paris I, Metz, Detroit и др. Они обычно сопровождаются тяжелыми кровотечениями [12].

Кровоточивостью, иногда профузной, чаще всего сопровождаются те типы ДФГ, которые сочетаются с гипофибриногенемией. К числу таких форм относятся ДФГ типа Adelaide, Valencia, Gannover, Parma, Sen-Luis, San-Guan и др. Значительно меньшее количество ДФГ клинически манифестируют повышенным тромбообразованием. Это ДФГ Baltimor, Wiesbaden, Magburg, Houston, Barnaul [11,16].

Существенную проблему для диагностики ДФГ создают тромбгеморрагические варианты патологии, при которых показатели гемостазиологического каскада могут быть разнонаправленными и нередко не соответствующими клиническим проявлениям. В целом ускорение АПТВ на фоне гипокоагуляции в тестах ТВ и ПТВ, высокий уровень тромбинемии при тенденции к угнетению XIIIa-зависимого фибринолиза и снижению активности плазминогена должны наводить на мысль о сочетанном варианте ДФГ. В этом случае точная верификация диагноза становится возможной после проведения молекулярно-генетического исследования молекулы фибриногена в специализированном центре.

Как показал клинический опыт, многие ДФГ с геморрагическим компонентом годами расцениваются как различного рода тромбоцитопатии. Вплоть до настоящего времени источником, пополняющим когорту ДФГ, являются неправильно диагностированные в свое время тромбоцитарные дисфункции. Поэтому ДФГ и тромбоцитопатии необходимо в первую очередь и обязательно дифференцировать между собой.

Вторая диагностическая ошибка сводится к тому, что ДФГ с полной несвертываемостью плазмы принимают за афибриногеномию. Поэтому в подобных случаях обязательно необходимо проверять плазму на наличие в последней фибриногена другими, неферментативными методиками (осаждение этанолом, хлористым аммонием, термокоагуляцией, с помощью гетерогенных коагулаз змеиных ядов).

Наиболее трудно дифференцировать ДФГ с состояниями, при которых в крови значительно повышено количество различных (физиологических и патологических) антикоагулянтов. Блокируя действие естественным путем образовавшегося тромбина, они имитируют состояние дисфибриногеномии. Однако детальный анализ коагулограммы позволит доказать, что плазма, содержащая антикоагулянты, способна тормозить образование сгустка при добавлении ее к плазме донора, что неспособна делать плазма больного с наличием аномального фибриногена.

Необходимо иметь в виду и возможность наличия у больного вторичной (приобретенной) ДФГ, которая всегда обусловлена тяжелой патологией печени (агрессивные хронические, в т.ч. аутоиммунные гепатиты, циррозы, опухолевый процесс) [9, 11]. В подобных случаях кроме ДФГ отмечается гетерогенизация альбуминов (появление его нескольких фракций при диск электрофорезе в полиакриламидном геле или электрофорезе на ацетатцеллюлозе), а также эмбрионального белка α -фетопротеина. Приобретенные геморрагические ДФГ обусловлены нарушением соотношения в молекуле фибриногена сиаловых кислот и гексозамина [7, 14, 15].

В виду сложности выявления и идентификации врожденных структурно-функциональных аномалий фибриногена на этапе первичной диагностики коагуляционных дисфункций, наиболее рациональным считается распределение всех достоверных критериев диагноза ДФГ по основным классификационным характеристикам:

Клинические признаки

1. Микроциркуляторный или петехиально-пятнистый тип кровоточивости.
2. Либо хронические ишемически - тромботические эпизоды.
3. Частое сочетание с системной мезенхимальной дисплазией (ГМД).
4. Упорные геморрагии, несмотря на проводимую терапию.
5. Отягощенный семейный анамнез.
6. Ранняя манифестация геморрагических симптомов.

Лабораторные критерии

1. Нормальная концентрация фибриногена в плазме (2,0-3,9 г/л по D. Clauss), редко – гипофибриногенемия (менее 1,9 г/л).
2. Часто – гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, ристомицин.
3. Нормокоагуляция по тесту АПТВ, концентрации РФМК, активности антикоагулянтов.
4. Удлинение конечного этапа свертывания: пролонгирование ТВ, ПТВ – ведущий признак при скрининг-диагностике.
5. Удлинение Эхитоксового (яд эфы) или Анцистродонового (яд щитомордника) времени свертывания крови.
6. Пролонгирование скорости Ауто - (реже Гетеро-) полимеризации мономеров фибрина.
7. Угнетение XIIIa-зависимого фибринолиза по лизису эуглобулинового сгустка.
8. Дефицит фибринопептидов А и фрагментов протромбина (FP1, FP2).

Молекулярно-генетические маркеры

1. Структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокусировании, эмиссионной фотометрии [15].
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 (“Knob-hole interactions”), функциональная неполноценность доменов связывания.

Подходы к терапии. Лечение ДФГ, как и гипо – (а) - фибриногенемий, практически однотипно. В случаях отсутствия клинических проявлений больные в терапевтических мероприятиях не нуждаются. При тяжелой ДФГ с развитием обильной кровоточивости, перед удалением зубов или другим оперативным вмешательством средством выбора является трансфузия нативной или свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или, что более эффективно, криосупернатанта. Надежный гемостаз обеспечивается при назначении СЗП в дозе 25 ЕД/кг (25 мл/кг массы) или криопреципитата из расчета 2-4 дозы/10 кг массы тела. Поскольку $T_{1/2}$ фибриногена составляет 96-144 ч, то в последующем препараты, содержащие данный белок, вводят 1 раз в 2-3 дня, но в меньшей дозе (СЗП 5-10 мл/кг, криопреципитат 1 доза/15 кг массы). По необходимости проводятся повторные введения упомянутых препаратов через 2-3 суток с целью достижения надежного гемостатического эффекта. На сегодняшний день проходит клиническую апробацию рекомбинантный человеческий фибриноген с двойной вирусинактивацией FIBRORAAS[®] (фирма RAAS, Китай).

Однако, как показали исследования, применение сухого человеческого фибриногена весьма опасно в плане развития тромбообразования [16]. Поэтому используют данный препарат лишь при условии постоянного лабораторного мониторинга гемостазирующих показателей. Применение же СЗП, криопреципитата или нативной плазмы таит в себе риск передачи вирусов гепатитов В, С, D, CMV, ВИЧ и др.

В связи с чем, в настоящее время, в нетяжелых случаях и при хорошей доступности кровоточащей поверхности гемостаз осуществляется посредством давящих повязок, тампонов, орошением 5% раствором ϵ -аминокапроновой кислоты (ϵ -АКК), андроксоном, наложением гемостатической губки с тромбином или ферракрилом (геласпон, гелфоум), сухой плазмы с тромбопластином. В хирургии хорошо зарекомендовал себя препарат

Тахокомб (Hafslund Nycomed Pharma, Австрия). Перорально используются ϵ -АКК по 0,2 г/кг массы в сутки, ПАМБА (Byk Golden, Германия), Гумбикс (Solvay-Pharma-Kali-Chemie Pharma, Германия) по 200-400 мг кратностью приема 3-4 раза в день. При остром кровотечении внутривенно капельно в дозе 50-100 мг или внутримышечно в дозе 100 мг, экзацил (Транексамовая кислота, Sanofi-Winthorp, Франция) в разовой дозе 1-1,5 г, кратность приема 2-4 раза в сут, длительность лечения 3-15 дней. Следует помнить, что при внутривенном введении оптимальная доза транексамовой кислоты составляет 10-15 мг/кг массы (под контролем уровня креатинина крови).

При сочетании ДФГ с различными вариантами тромбоцитопатий оправдано применение активаторов образования тромбопластина – этамзилат, дицинон (Lek, Словения), андроксон по 250-500 мг кратностью приема не реже, чем 3-4 раза/сут, внутримышечно или внутривенно (капельно или струйно) по 125-250 мг также кратностью приема 3-4 раза/сут. Детям данные препараты вводят в дозе 10-15 мг/кг массы тела/сут, кратность введения – 3 раза/сут в равных дозах. Тампон с этамзилатом можно использовать с целью купирования носового кровотечения.

В случае обнаружения у больных ДФГ сопряженного дефицита активности фактора Виллебранда в плазме целесообразно применение аналогов вазопрессина - DDAVP, адиуретин-SD (Ferring-Lechiva Pharm., Нидерланды), эмозинт (Kedrion, Италия) интраназально по 0,003 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4-6 дней или внутривенно струйно в дозе 0,0003-0,0005 мг/кг массы 1 раз в 3 дня (курс не более 5 введений под контролем уровня фактора Виллебранда в плазме, определяемого высокочувствительным методом ИФА). Возможно применение пероральной формы вазопрессина – препарата Минирин (Lechiva Pharm, Нидерланды) в дозе 20 мг/сутки [16].

При сочетании ДФГ с синдромом геморрагической мезенхимальной дисплазии в терапевтическую программу следует включать следующие группы препаратов [17]:

- стимуляторы коллагенообразования – аскорбиновая кислота, кальцитрин, стекловидное тело, карнитина хлорид в сочетании с витаминами группы В (В₁, В₂, никотиновая кислота, В₆) и микроэlementными добавками (Cu²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺ и др.);
- корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов – хондроитинсульфан (структум) [Pierre Fabre Med., Франция], ДОНА (гликозаминосульфат) [Rottafarm, Франция], БАДы, содержащие гликозаминогликаны (глюкозамин, Хелси Джойнтс, Джойт Флекс), румалон внутримышечно (глубоко!) по 0,3 – 0,5 мл в течение 5-6 недель.
- стабилизаторы минерального обмена – альфа-кальциферол (витамин D₂), кальций-D₃-никомед, Витрум кальций с витамином D, остеогенон, кальцимакс и др.
- корректоры биоэнергетического состояния организма – АТФ, фосфаден, рибоксин, милдронат, лецитин, янтарный элексир, лимонтар, БАД (кофермент Q₁₀, L-карнитин, Лецитин-Холин и др.).

Лечение тромботических ДФГ более проблематично. В этих случаях необходима отработка индивидуальной схемы антикоагулянтной, антиагрегантной и антитромботической терапии. В тяжелых случаях – применение прямых антикоагулянтов (гепарина, низкомолекулярных гепаринов, судодексида) с последующим длительным применением профилактических доз непрямых антикоагулянтов (фенилин, варфарин, синкумар), а также антитромботических агентов.

Наиболее драматичными в плане терапевтической тактики и коррекции те, к счастью, крайне редко встречающиеся случаи ДФГ, которые сопровождаются одновременным развитием кровоточивости и тромбообразования. Такие больные подлежат консультированию в специализированных гемостазиологических центрах (Барнаул, Москва).

Таким образом, в настоящее время раскрыты многие стороны молекулярной генетики, биохимии, патогенеза и клинических особенностей течения ДФГ, включая регуляторные механизмы биосинтеза фибриногена. Остается пока не до конца изученным катаболизм белка, значение раздельного синтеза отдельных полипептидных цепей фибриногена в различных тканях. Синтезируемые в различных лабораториях препараты физиологически полноценного рекомбинантного фибриногена открывают перспективы применения гомогенного белка без примесей вирусов в клинической практике, что позволит устранить клинические проявления заболевания, путем направленного воздействия на функциональные сайты молекулы фибриногена, восстанавливая, тем самым, ее нормальную биохимическую и функциональную активность [18].

Условные обозначения: FI – фибриноген, FM – фибрин-мономеры, FP-1/FP-2 – фрагменты протромбина.

Литература

1. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis // *Thromb Res.* - 1996. – Vol. 83, № 1. - P. 1-75.
2. Mosesson M.W. Dysfibrinogenemia and thrombosis // *Sem. Thromb. Hemost.* – 1999. – Vol.3. – P. 311–319.
3. Egeberg O. Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia // *Thromb. Diath Haemorrh.* – 1999. - N 3. – P. 311–319.
4. Hanss M. M. L. et al A database for human fibrinogen variants // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 936. – P. 89–90.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза // *Метод. рекоменд.* – Москва, «НьюДиамед», - 2001. – 134 с.
6. Ashby MA, Lazarchick J. Acquired dysfibrinogenemia secondary to mithramycin toxicity // *Am. J. Med. Sci.* - 1986 Jul. – Vol. 292. – N 1. – P. 53-55.
7. Hanss M.M.L., Ffrench P.O., Mornex J.F., De Mazancourt P., et al. Two novel fibrinogen variants found in patients with pulmonary embolism and their families // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 1251–1257.
8. Sugo T., Sakata Y., Matsuda M. Structural Alterations in Hereditary Dysfibrinogens // *Ann. NY. Acad. Sci.*, 2001. – Vol. 936. – P. 65-88.
9. Roberts H.R., Stinchcombe T.E., Gabriel D.A. The dysfibrinogenemias // *Br. J. Haematol.* - 2001. – Vol. 114. – P. 249–257.
10. Samama M.M., Heverkate F. Hereditary disfibrinogenemia, afibrinogenemia, hypofibrinogenemia and thrombosis. In: *Hypercoagulable States.* / Eds.: Segghatchian M.J., Samama M.M., Hecker S.P., CRC Press. Boca Raton. – NY & London & Tokyo. – 1996. – P. 379-384.
11. McDonagh J. Dysfibrinogenemia and other disorders of fibrinogen structure and function. In: Colman R.W., George J.N. et al.: *Haemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*, 4th ed., Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp. 855-852.
12. Gralnick H.R., Givelber H., Abrams E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. Increased carbohydrate content of the fibrinogen molecule // *New Engl. Journ. Of Medicin.* – 2004.

– N 5. – Vol. 299. – P. 221-226.

13. Haverkate F., Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen // *Thromb. & Haemost.* - 1995 Jan. – Vol. 73. – N 1. – P. 151-161.

14. Neerman-Arbez M. The molecular basis of inherited afibrinogenaemia // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 154–163.

15. Matsuda M., Sugo Y., Yoshida N., et al. Structure and functions of fibrinogen: insights from Dysfibrinogens // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82. – P. 283–290.

16. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

17. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). – СПб.: Невский Диалект, 2000, 270 с.

18. Lord S.T. Expression of a cloned human fibrinogen cDNA in *E.coli*: synthesis of Aa polypeptide // *DNA*. – 1995. – Vol. 1, N. 4. – P. 33-38.

Подписи под рисунками:

Рис. 1. Основные виды нонсенс-мутаций, приводящих к появлению дисфибриногенов (по М. Matsuda [15]).

Рис. 2. 16 наиболее частых видов инверсий, среди 219 видов дисфибриногенов. Выделены цветом наиболее частые виды мутаций в α и β -цепях.

Рис. 3. Электронная микрофотография фибрина, выделенного из подвздошной кости – ДФГ Токио (R275C) (А-декальцинированный и В-рекальцинированные варианты сгустка) и нормальный фибрин (С и D).

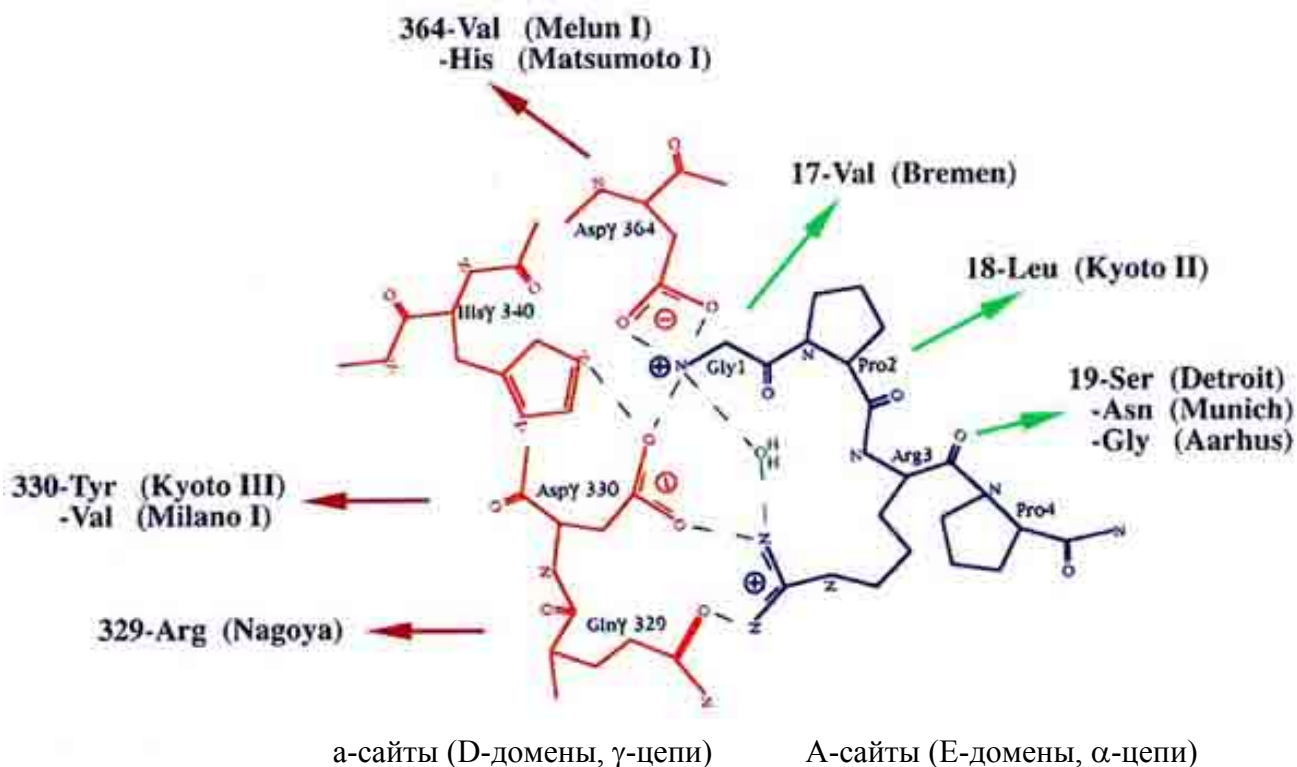


Рис. 1. Основные виды нонсенс-мутаций, приводящих к появлению дисфибриногенов (по М. Matsuda [15]).

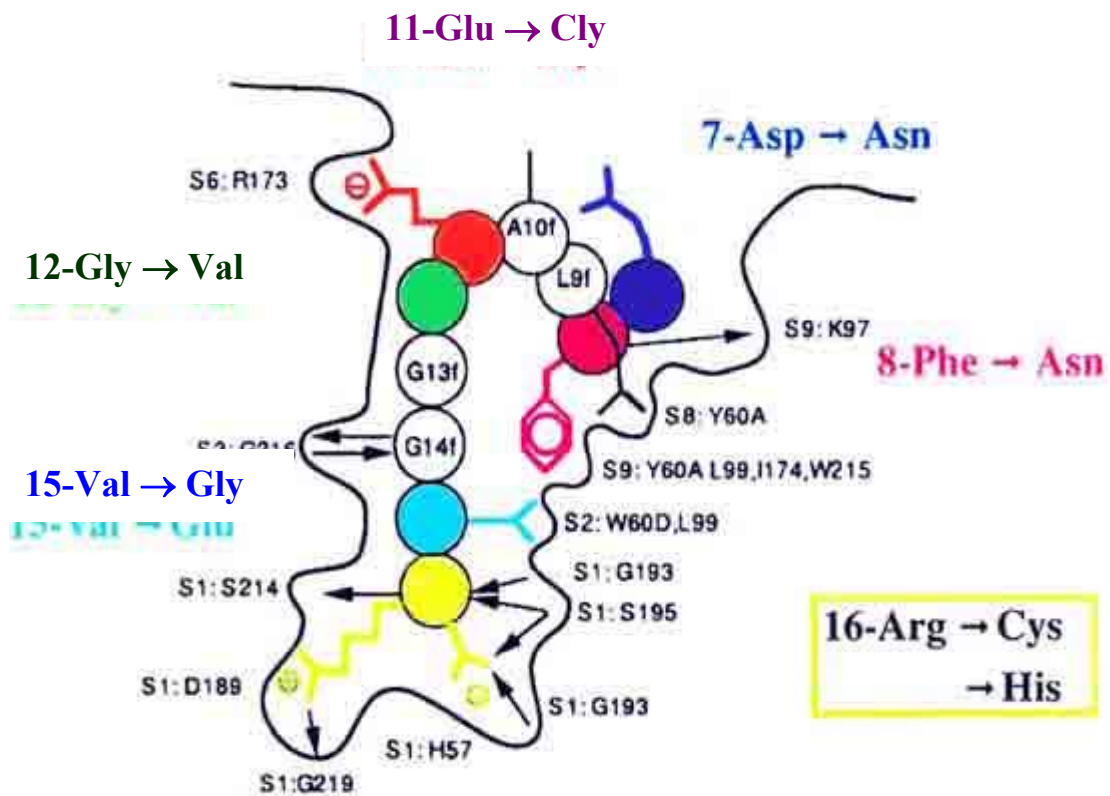
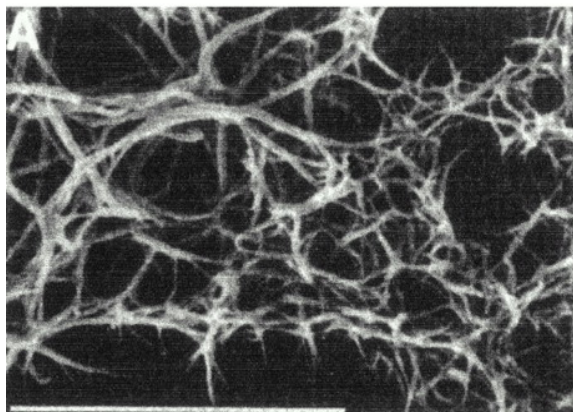


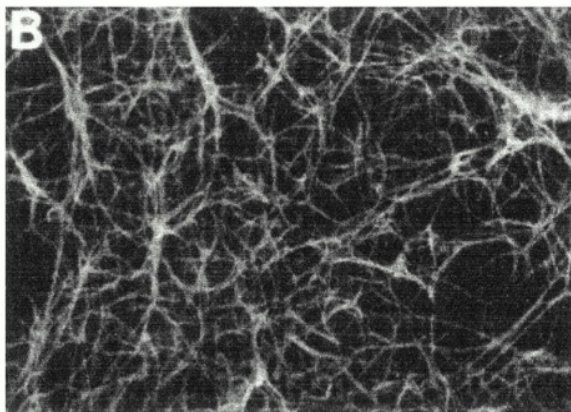
Рис.2. 16 наиболее частых видов инверсий, среди 219 видов дисфибриногенов. Выделены цветом наиболее частые виды мутаций в α и β -цепях.

ДФГ ТОКУО II

-Ca²⁺



+Ca²⁺



НОРМАЛЬНЫЙ ФИБРИН

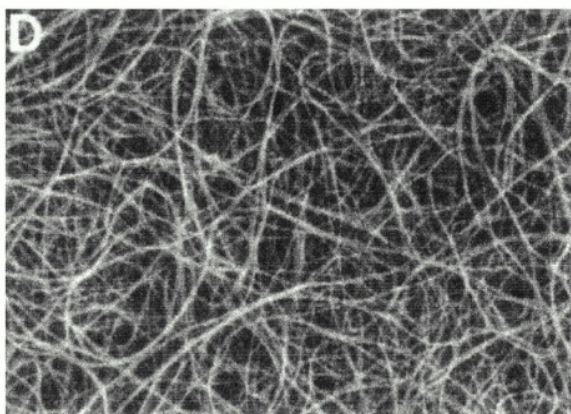
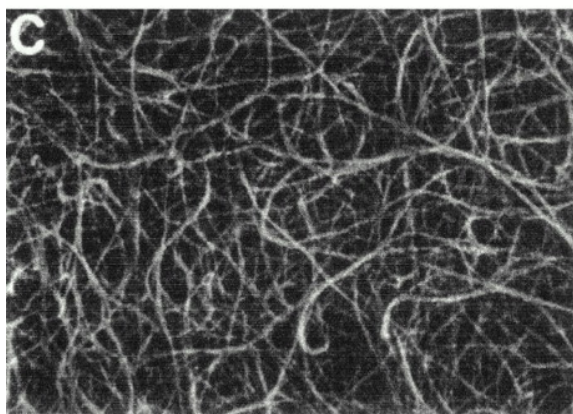


Рис. 3. Электронная микрофотография фибрина, выделенного из подвздошной кости – ДФГ Токио (R275C) (А-декальцинированный и В-рекальцинированные варианты сгустка) и нормальный фибрин (С и D).