

тов, может способствовать развитию тромбозов, спазму сосудов, нарушению микроциркуляции.

Известно, что в тромбоцитах с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-O-метилтрансферазы осуществляется синтез из серотонина гормона мелатонина, играющего важную роль в процессах адаптации, регуляции деятельности нервной, эндокринной, иммунной систем организма. Исследователи рассматривают экстрапинеальный мелатонин как сигнальную молекулу для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей. Мелатонин является одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов, защищая клетки и ткани от окислительного стресса. Ингибируя циклооксигеназу тромбоцитов и продукцию тромбоксана В₂, мелатонин обладает антиагрегантным действием. Вазодилатирующий эффект мелатонина осуществляется посредством уменьшения уровня гидроперекиси, ингибирующего действия на активность NO-синтазы, подавляющего действия на вазоконстрикторный эффект норадреналина и серотонина [15].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что существует определенное равновесие меж-

ду секрецией серотонина и синтезом мелатонина в тромбоцитах. В условиях хронической гипоксии этот баланс нарушается, избыточная секреция серотонина активированными тромбоцитами влечет за собой снижение синтеза мелатонина. Уменьшение выработки мелатонина приводит к отмене антиагрегантного, вазодилатирующего и антиоксидантного эффектов.

Заключение

Таким образом, оценка функциональной активности тромбоцитов у детей с ЗВУР может быть использована как индикатор длительности и тяжести перенесенной гипоксии. Выявленные особенности функционального состояния тромбоцитов в БТП и ЦК могут свидетельствовать не только об изменении рецепторного аппарата клетки, но и о нарушении метаболизма в самих тромбоцитах. Проведенное исследование дает возможность углубить представление о роли изменений тромбоцитарных функций в генезе неврологических расстройств и нарушений микроциркуляции у детей с ЗВУР, что раскрывает перспективы разработки патогенетических подходов к профилактике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 1.

© Коллектив авторов, 2004

В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов

ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ ДИСФИБРИНОГЕМИИ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Новосибирская государственная медицинская академия, РФ

Дисфибриногемии (ДФГ) — структурные аномалии фибриногена врожденного или приобретенного генеза. Малая осведомленность клиницистов о данной патологии приводит к частой недооценке нарушений конечного этапа свертывания при первичной диагностике нарушений гемостаза у детей. В статье представлены результаты комплексного обследования 165 пациентов с нарушениями свертывания (наследственные тромбоцитарные дисфункции, гемофилия А, геморрагический васкулит, хронический ДВС-синдром), протекающие в условиях геморрагической гематомезенхимальной дисплазии (ГМД). Доказано, что в основе нарушений гемостаза у подавляющей когорты пациентов лежит снижение эффективности финального этапа фибриногенеза, чаще всего на уровне процессов полимеризации фибрин-мономеров, связанных с ДФГ. Исходя из патогенетических вариантов аномалии фактора I, предлагается программа терапевтической коррекции ДФГ, в том числе с использованием рекомбинантного фибриногена и модуляторов метаболизма мезенхимальных производных.

Dysfibrinogenemias (DFG) are congenital or acquired anomalies of fibrinogen structure. Low awareness of practitioners about this pathology leads to underestimate of final clotting pathology during

primary diagnosis of clotting disorders in children. Article presents the results of complex examination performed in 165 children with clotting disorders (hereditary platelet dysfunctions, hemophilia A, anaphylactoid purpura, chronic DIC-syndrome) combined with hemorrhagic hematomesenchymal dysplasia (HMD). Authors showed that low efficacy of final fibrinogenesis stage, mostly up-to-date of fibrin-monomer polymerization connected with DFG, underlies in clotting disorders in the majority of cases. Reasoning from pathogenetic variants of factor 1 anomalies authors propose the program of therapeutic DFG correction, including usage of recombinant fibrinogen and modulators of mesenchymal derivates metabolism.

В виду многообразия и полиморфности нарушений коагуляции при гематомезенхимальной дисплазии (ГМД), большинство исследований акцентируются на отклонениях от физиологического течения лишь отдельных звеньев гемостазиологического каскада (в частности, реакций полимеризации фибрин-мономеров, активности фактора XIII в генерации стабильного фибринового сгустка, эффективности функционирования фибринолитической системы) [1]. В настоящей работе акцент в распознавании характера нарушений гемостазиологических процессов при системной мезенхимальной дисплазии (СМД) сделан на оценку финального этапа процесса генерации фибрина.

Цели — дать характеристику изменений в системе гемостаза при наиболее распространенных видах СМД, наследственных тромбоцитопатиях и коагулопатиях, определить особенности конечного этапа свертывания при указанных сдвигах, уточнить патогенез и варианты формы дисфибриногенемий, наметить основные пути направленной коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы исследования

Для уточнения частоты возникновения дисфибриногенемии (ДФГ), а также роли и места ее в патологии свертывания крови всего было обследовано 200 детей различного возраста и пола с наиболее распространенными геморрагическими заболеваниями и синдромами наследственного и приобретенного генеза.

Комплексный подход к оценке состояния системы гемостаза позволил выявить конкретные формы патологии свертывания крови и в совокупности с характерным типом кровоточивости и имеющейся при первичном исследовании клинической ситуацией выделить следующие 4 группы больных (табл. 1). 1-я представлена 109 пациентами с наследственной тромбоцитарной дисфункцией. Из них у 37 (33,9%) имели место характерные клинические и лабораторные признаки недифференцированного варианта СМД, что было подтверждено в консультативном медико-генетическом центре. У остальных 72 больных проявления СМД отсутствовали. В обеих указанных подгруппах в клинической картине заболевания доминировал более или менее выраженный петехиально-пятнистый тип кровоточивости. При этом у 87 (80,97%) детей рецидивировали носовые кровотечения, у 22 (20,7%) часто возникали множественные экхимозы на кожном покрове и у 17

(10,9%) — многочисленные петехии на коже и видимых слизистых оболочках. Наряду с этим у 19 (17,7%) девочек выявлены продолжительные анемизирующие маточные кровотечения, повторные эпизоды гематурии после травмы — у 2 (1,6%) детей (у одного из них имела место макрогематурия). Важно также подчеркнуть, что у большинства обследованных геморрагические эпизоды возникали после минимального травмирующего воздействия (например, при наложении манжеты электронного тонометра, ношении тугих одежды). При этом 81 из 107 (75,5%) детей были госпитализированы для уточнения генеза рецидивирующего геморрагического синдрома, 23 (21,6%) — с целью оказания экстренной помощи из-за выраженной кровоточивости, 3 (2,9%) — в связи с предстоящим хирургическим вмешательством по поводу острой хирургической патологии.

Во 2-ю группу вошли 18 больных гемофилией А (у 73% тяжелая, у 27% средней степени тяжести), из них у 8 наряду с гематомным типом кровоточивости нередко возникали экхимозы и петехии на видимых слизистых оболочках и кожном покрове, что было обусловлено сопутствующей СМД. При лечении гемофилических кровотечений и для их профилактики использовали концентрат фактора VIII (Козйт Дви), реже криопреципитат. Ингиби-

Таблица 1

Распределение больных с учетом основной формы патологии гемостаза

Группы обследованных	Количество
1-я группа — наследственная тромбоцитарная дисфункция, в т. ч.:	109
наследственная тромбоцитарная дисфункция с СМД	37
наследственная тромбоцитарная дисфункция без СМД	72
2-я группа — наследственные коагулопатии (гемофилия А)	18
3-я группа — геморрагический васкулит	28
4-я группа — острый (подострый) ДВС-синдром	46
Контрольная группа	100
Итого	301

торы к фактору VIII не выявлены ни в одном из 8 наблюдений.

3-я группа представлена 28 детьми с проявлениями геморрагического васкулита (болезнь Шенлейна — Геноха). У 13 из них, помимо васкулитно-пурпурной геморрагической сыпи, одновременно были обнаружены такие «лишние» для данного заболевания симптомы, как экхимозы, что было объяснено наличием фоновой СМД. В анамнезе также имелись указания на повышенную «синячковость» и медленную эпителизацию раневых дефектов на кожном покрове в этой подгруппе детей. В ходе наблюдения обращали внимание затяжной характер кожного геморрагического синдрома, повторные эпизоды абдоминальных болей у всех детей с сопутствующей СМД, что согласуется с данными литературы [2, 3]. В лечении геморрагического васкулита применяли фраксипарин, дезагреганты, препараты никотиновой кислоты, в наиболее тяжелых клинических ситуациях — трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП), лечебный плазмаферез.

4-ю группу составили 45 больных с острым (подострым) ДВС-синдромом, который возник в рамках тяжелого сепсиса с явлениями инфекционно-токсического шока (30 больных), сочетанного политравматизма (13 больных) и отравления лекарственными препаратами (2 наблюдения). Наряду с симптомами базисной патологии, у всех больных наблюдались ишемические (тромботические) проявления, что выражалось в виде дисфункции витальных органов. У $\frac{1}{3}$ из них имелись признаки геморрагического синдрома микроциркуляторного, реже смешанного типов.

Коррекцию выявленных нарушений в системе гемостаза осуществляли по общепринятым принципам — заместительные трансфузии СЗП вместе с фраксипарином (в дозе 100—250 анти-Ха ЕД/кг/сут способом круглосуточной инфузии), дезагреганты, по показаниям дополнительно использовали поливалентные ингибиторы протеаз (апротенин по 10—15 тыс ед/кг/сут), донорские тромбоциты (1 доза на 7 кг массы тела), лечебный плазмаферез.

В контрольную группу вошли 100 здоровых детей без признаков кровоточивости в анамнезе и указаний на проявления геморрагического эквивалента у их кровных родственников.

Состояние системы гемостаза оценивали на базе современных лабораторных проб, технология выполнения которых изложена в методических руководствах ведущих отечественных гемостазиологов [4, 5]. Одновременно использовали тесты с ядовитыми гетерогенными коагулазами по Л.П. Цыпкиной (1997—2001), а также методы оценки эффективности самосборки мономеров фибрина — тесты аутополимеризации (по Бышевскому А.Ш., 1991) и гетерополимеризации (по Сухановой Г.А., Перегудовой Н.И., 1994) для выявления нарушений на конечном этапе свертывания крови. При постановке тестов применены реактивы фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул), НПФ «РЕНАМ» (Москва).

Исследования проводили с помощью оптического гемокоагулометра CGL 2110 «Солар» (Беларусь) и лазерно-

го анализатора микрочастиц типа агрегометр модели «ЛАСКА-2К» (НПФ «Люмекс», г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 в среде Windows' 98 на базе PC Pentium 133.1.

Результаты и их обсуждение

При проведении расширенного клинико-лабораторного мониторинга системы гемокоагуляции были выявлены следующие характерные изменения параметров системы гемостаза в группах обследованных детей (табл. 2, 3).

Дезагрегационные нарушения тромбоцитарной активности у больных с наследственной тромбоцитопатией и проявлениями СМД (1-я подгруппа) характеризовались удлинением времени агрегации тромбоцитов (Тр) на все используемые стандартные физиологические индукторы агрегации и умеренным, но значимым снижением активности 3-го пластинчатого фактора (ЗПФ) в плазме крови — в среднем на 15—20% от нормы.

Изменения в коагуляционном звене системы гемостаза по данным базисных тестов практически отсутствовали, что также свойственно данной форме патологии. Дополнительно у всех детей были выполнены коагуляционные тесты с гетерогенными коагулазами. При этом учитывалось, что яд щитомордника обыкновенного (анцистродоновый тест, АЦТ) вызывает коагуляцию фибриногена без участия других свертывающих белков, яд эфы многочешуйчатой (эхитоксовый тест, ЭХТ) активирует протромбин, а яд гюрзы обыкновенной (лебетоксовый тест, ЛЕТ) в комплексе с ионами кальция и фактором Va — фактор X [6—8].

Установлено, что при сочетании наследственной тромбоцитопатии с клинически значимыми проявлениями СМД имеет место изолированное удлинение анцистродонового времени — в среднем в 1,4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Частота встречаемости данного признака оказалась высокой — 92%, и сохранялся он в течение всего периода наблюдения, несмотря на использование рутинной гемостатической терапии (дицинон, аскорутин, аминокaproновая кислота и др.).

Одновременно у всех пациентов отмечено увеличение скорости аутополимеризации мономеров фибрина (МФ) — в среднем в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$) при нормальной скорости гетерополимеризации МФ, что подтверждает отсутствие в исследуемой плазме ингибиторов процесса полимеризации МФ.

На основании полученных данных можно говорить о том, что изменения в системе гемостаза у пациентов с СМД затрагивают не только активацию Тр, но и конечный этап свертывания крови. При этом показатели глобальной коагуляционной активности остаются интактными.

У детей, не имевших признаков СМД (2-я подгруппа), скорость ауто- и гетерополимеризации МФ соответствовала контрольным нормативам. Однако

Таблица 2

**Результаты исследования ядовитых тестов и скорости полимеризации МФ
у больных с наследственными дефектами в системе гемостаза**

Показатели	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа (n=100)
	1-я подгруппа без СМД (n=72)	2-я подгруппа с СМД (n=37)	1-я подгруппа без СМД (n=10)	2-я подгруппа с СМД (n=8)	
Фибриноген, г/л	3,2±0,2	3,4±0,3	3,2±0,1	3,4±0,2	3,1±0,1
Тромбиновое время, с	14,8±0,3	14,7±0,3	14,6±0,7	14,7±0,5	14,5±0,1
РФМК, мкг/мл	37,6±0,2	37,9±0,3	31,3±0,1	32,8±0,7	38,9±0,6
Лебетоксовый тест, с	29,2±0,7	30,1±0,9	27,6±1,5	27,3±1,9	29,5±0,7
Эхитоксовый тест, с	28,8±0,4	29,6±0,6	27,9±1,7	36,2±1,9 ^{1), 2)}	28,6±0,3
Анцистрононовый тест, с	29,2±0,6	35,7±0,8 ^{1), 2)}	30,2±1,1	35,9±1,5 ^{1), 2)}	30,0±0,4
Аутополимеризация МФ, с	13,2±1,6	19,7±1,8 ¹⁾	10,7±1,2	25,0±2,6 ^{1), 2)}	12,5±1,2
Гетерополимеризация МФ, с	14,5±1,5	15,1±1,3	14,5±1,0	12,3±1,3	12,8±1,4

Здесь и в табл. 3: достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой, ²⁾ при сравнении показателей между подгруппами.

Таблица 3

**Результаты исследования ядовитых тестов и скорости полимеризации МФ
у больных с приобретенными дефектами в системе гемостаза**

Показатели	3-я группа		4-я группа (n=45)	Контрольная группа (n=100)
	1-я подгруппа без СМД (n=15)	2-я подгруппа с СМД (n=13)		
Фибриноген, г/л	4,7±0,1 ¹⁾	4,8±0,1 ¹⁾	3,4±0,3	3,1±0,1
Тромбиновое время, с	14,1±0,2	14,6±0,2	25,0±0,5 ¹⁾	14,5±0,1
РФМК, мкг/мл	110,0±10,0 ¹⁾	167,0±8,2 ^{1), 2)}	243,5±0,6 ¹⁾	38,9±0,6
Лебетоксовый тест, с	28,9±0,5	29,3±0,5	31,1±2,0	29,5±0,7
Эхитоксовый тест, с	24,3±0,4 ¹⁾	30,9±0,4 ^{1), 2)}	24,8±1,5	28,6±0,3
Анцистрононовый тест, с	26,9±0,2 ¹⁾	34,9±0,6 ^{1), 2)}	27,2±2,1	30,0±0,4
Аутополимеризация МФ, с	7,5±0,1 ¹⁾	18,3±0,3 ^{1), 2)}	18,3±1,0 ¹⁾	12,5±1,2
Гетерополимеризация МФ, с	7,1±0,2 ¹⁾	10,8±0,5	21,1±1,1 ¹⁾	12,8±1,4

у 11% из них анцистрононовое время было удлинено, что свидетельствовало о наличии скрытой ДФГ с нарушением отщепления от α -цепей молекулы фибриногена фибринопептидов А.

У больных гемофилией (2-я группа) система гемостаза характеризовалась типичной изолированной гипокоагуляцией по данным активированного протромбинового времени (АПТВ). Однако при сопутствующей ей СМД нередко обнаруживалась гипоагрегация Тр на многие используемые индукторы агрегации [9]. Имели место также отчетливые сдвиги на конечном этапе свертывания крови. При этом проведенный частотный анализ показал, что у 92,3% этих детей удлинено время свертывания в тесте с ядом щитомордника, у 76,9% —

с ядом эфы и у 69,3% — в обеих указанных пробах. Наряду с этим у 70% детей наблюдалось существенное замедление скорости аутополимеризации МФ ($p < 0,001$) при нормальном времени гетерополимеризации.

Поскольку плазменные уровни протромбина и фибриногена у всех обследованных были нормальными, то в основе выявленных сдвигов может лежать структурная аномалия фактора I.

В пользу правомочности данного предположения говорят и такие объективные факты, как устойчивый характер изменений в ЭХТ, АЦТ и скорости аутополимеризации МФ, отсутствие корректирующего влияния на данные показатели концентрата фактора VIII и временный корректирующий эф-

фект криопреципитата (последний содержит в большом количестве фибриноген).

При геморрагическом васкулите (3-я группа) имели место характерная внутрисосудистая гиперактивация Тр и увеличение плазменной концентрации фактора Виллебранда, гиперкоагуляция по данным АПТВ, гиперфибриногенемия и высокое содержание в плазме растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) ($p < 0,001$). Одновременно у всех больных без фоновой СМД регистрировалось существенное ускорение по сравнению с нормой ($p < 0,001$) времени свертывания как в ЭХТ, так и АЦТ. Эти сдвиги сочетались с нарастанием скорости самосборки МФ, причем как в реакциях гетеро-, так и аутополимеризации, что вызвано гиперфибриногенемией [3].

Вместе с тем в подгруппе с проявлениями СМД обнаруживались принципиально иного направления изменения, что выражалось в виде отчетливого замедления скорости аутополимеризации МФ по сравнению как с нормальной величиной, так и аналогичным показателем у детей без признаков СМД ($p < 0,001$). Параллельно наблюдалось явное пролонгирование времени свертывания в тестах с ядом щитомордника и эфы. Указанная гипокоагуляционная направленность в ЭХТ и АЦТ имела место у 84% пациентов и сохранялась длительно — в течение всего периода наблюдения, несмотря на осуществление адекватной антитромботической терапии. Подобные изменения обнаруживались и в ходе ранее проведенных исследований [2].

Поскольку у всех этих пациентов геморрагический синдром также имел затяжное течение, а до начала настоящего заболевания у них нередко возникали экхимозы, то устойчивые нарушения в ЭХТ, АЦТ и скорости аутополимеризации МФ можно объяснить наличием фоновой ДФГ.

При первичном исследовании системы гемостаза у пациентов с острым (подострым) ДВС-синдромом (4-я группа) были отмечены типичные разнонаправленные сдвиги в базисных параметрах коагулограммы с прогрессирующим увеличением в плазме уровня РФМК, снижением активности АТIII, плазминогена и количества Тр в анализах крови.

Обращали на себя внимание также фазовые колебания в показателях ядовитых тестов и скорости ауто- и гетерополимеризации МФ. Так, на ранней стадии развития ДВС-синдрома время аутополимеризации МФ по сравнению с контрольным было ускорено в среднем в 1,5 раза, а гетерополимеризации МФ — на 26% по сравнению с нормой. Однако при прогрессировании ДВС крови наблюдается замедление скорости как ауто-, так и гетерополимеризации, что сочетается с гипокоагуляцией как в общих коагуляционных пробах, так и в показателях ядовитых методик, в первую очередь в лебетоксовом тесте.

Используемая терапия была успешной, что способствовало купированию как основных клинико-

лабораторных симптомов ДВС-синдрома, так и нарушений на конечном этапе коагуляции, свидетельствуя о транзитном характере этих сдвигов.

Опираясь на эти и другие известные факты, можно говорить о том, что нарушения на конечном этапе коагуляции, регистрируемые у больных с ДВС-синдромом, обусловлены, в первую очередь, ДФГ. В основе ее возникновения, как это видится очевидным из приведенных выше данных, лежит прямое ингибирующее действие МФ и РФМК, присутствующих в избытке в сосудистом русле, на процесс трансформации фибриногена в фибрин (наличие так называемого «заблокированного» фибриногена), что отличает указанную транзитную аномалию от наследственной формы ДФГ [10, 11].

При сопоставлении лабораторных результатов, полученных с помощью гетерогенных коагулаз змеиных ядов, обнаруживается, что плазма детей с сочетанной патологией в виде наследственной тромбоцитарной дисфункции и ГМД характеризуется более выраженным пролонгированием как лебетоксового, так и эхитоксового времени свертывания, чем у пациентов без сопутствующей ГМД (табл. 2). Указанный факт можно объяснить наличием фоновой аномалии свертывающих факторов, в том числе и фибриногена. Это четко подтверждает важную роль ДФГ в генезе гемостазиологических сдвигов у данной категории пациентов. При этом сама по себе ДФГ усугубляет течение тромбоцитопатии и поэтому требует к себе более пристального внимания в плане терапевтической коррекции и разработки комплекса реабилитационных мероприятий. Поскольку данная нозология является весьма малоизученной и редко освещаемой в отечественной литературе, то знания данной патологии должны способствовать назначению более рациональной и адекватной терапии гемостазиологических дисфункций.

Следует отметить, что в ходе проведения настоящего исследования были идентифицированы лишь геморрагические варианты аномалий фибриногена, которые и свойственны в основном детскому контингенту больных. Тромботические или наиболее проблемные тромбгеморрагические варианты ДФГ являются «уделом» взрослой когорты пациентов [11, 12]. Ниже представлена частота выявления ДФГ у обследуемых нами больных и систематизация выявленных коагулологических отклонений по патогенетическим типам ДФГ:

1-й место (47,12%) — ДФГ с нарушением отщепления под действием тромбина и яда щитомордника фибринопептида А, верифицированного на основании удлиненного тромбинового и анцистродонового времени свертывания при нормальных или субнормальных показателях АПТВ, а также скорости ауто- и гетерополимеризации МФ;

2-е место (34,61%) — ДФГ с нарушением процессов полимеризации МФ в цепи фибрина, определяемой на основании более выраженного пролонги-

рования скорости ауто- (реже гетеро-) полимеризации МФ, по сравнению с умеренным удлинением времени свертывания в тестах с тромбином и ядом щитомордника (анцистрононовый тест);

3-е место (12,5%) — ДФГ с наличием ингибиторов полимеризации МФ в плазме, обнаруживаемая чаще у больных с микротромбоваскулитом иммунного генеза и характеризующаяся удлинением скорости гетерополимеризации МФ при явлениях гипокоагуляции как в тромбиновом, так и анцистрононовом времени, при этом при добавлении нормальной (донорской) плазмы к плазме больного указанные нарушения свертывания не корректируются. Методом выбора в терапевтической программе у данной категории пациентов являлся дискретный плазмаферез.

Значительно реже (в 3,84% наблюдений) определялись ДФГ с нарушением отщепления обоих фибринопептидов (А и В) при сочетанном удлинении эхитоксового и анцистрононового времени. Исключительным раритетом являлся вариант аномалии фибриногена, характеризующийся нарушением чувствительности последнего к плазмину, выявленный лишь у одного больного. Указанные феномены обнаруживались на основании сопряженного угнетения ХПа-зависимого фибринолиза по спонтанному и стрептазо-индуцированному лизису эуглобулинового сгустка при нормальной активности плазминогена. При этом не выявлены формы ДФГ, связанной с нарушением стабильности фактора ХПа [1, 13, 14], хотя у 3 (9,3%) больных

с наследственными тромбоцитопатиями был обнаружен дефицит фибринстабилизирующего фактора.

Выводы

1. ДФГ является частым спутником таких распространенных среди детей наследственных форм патологии, как тромбоцитопатия, гемофилия и СМД, во многом влияет на их клиническую симптоматику, особенности течения и прогноз.

2. При сочетании указанных геморрагических заболеваний с СМД дисфибриногемия встречается более чем в 90% случаев, о чем свидетельствуют увеличение анцистрононового и эхитоксового времени свертывания, а также замедление скорости аутополимеризации МФ.

3. При геморрагическом васкулите, протекающем на фоне СМД, ДФГ регистрируется у 84% детей. При этом в клинической картине заболевания, наряду с васкулитно-пурпурным типом кровоточивости, имеют место экхимозы и петехии на коже, характерно также упорно рецидивирующее либо затяжное течение васкулита.

4. При ДВС-синдроме ДФГ имеет приобретенный характер и связана с ингибирующим действием РФМК и МФ на процесс полимеризации МФ («заблокированный» фибриноген). При этом ДФГ существенно усугубляет расстройства в системе свертывания крови, вызванные гипофибриногемией и тромбоцитопенией, что требует раннего применения с заместительной целью трансфузий СЗП и/или рекомбинантных факторов свертывания.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 2.

© Коллектив авторов, 2004

Н.В. Болотова, В.Ф. Киричук, Н.В. Николаева

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, РФ

Общая антитромботическая активность сосудов (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) определялась у 62 детей, страдающих сахарным диабетом, и у 30 здоровых детей. Было выявлено, что антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенки сосудов была достоверно снижена у всех больных сахарным диабетом по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Антитромботическая активность стенки сосуда снижалась по мере нарастания длительности заболевания. Эти изменения имеют место уже на ранних стадиях диабета и нуждаются в своевременной медикаментозной коррекции.

Authors studied general antitrombogenic activity of vessels wall (including antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity) in 62 children with diabetes mellitus and in 30 healthy children as control group. They showed that antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity

1. Баркаган З.С. // 3-й Всесоюз. съезд врачей-лаборантов «Клиническая биохимия. Коагулология». — М., 1985. — С. 183 —184.
2. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1993. — 28 с.
3. Стуров В.Г. Изменения в системе гемостаза и содержания эссенциальных биометаллов в плазме у детей при наследственной тромбоцитарной дисфункции: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 26 с.
4. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2004. — 248 с.
5. Баркаган З.С., Тамарин И.В., Кеанджакова Г.Б. и др. // Тер. архив. — 1986. — № 9. — С. 137— 139.
6. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). — СПб., 2000. — 271 с.
7. Samama M.M., Neverkate F. // Hypercoagulable States. / Eds. Segghatchian M.J., Samama M.M., Hecker S.P. — NY; London; Tokyo, 1996. — P. 379 — 384.
8. Баркаган З.С., Суханова Г.А. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2004. — № 1. — С. 14 —16.
9. Суворова А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2000. — 38 с.
10. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Анмут С.Я. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 4. — С. 24 — 30.
11. Hanss M.M.L., Ffrench P.O., Mornex J.F. et al. // J. Thromb. &Haemost. — 2003. — Vol. 1. — P. 1251 — 1257.
12. Anstey A., Mayne K., Winter M. et al. // Brith. J. Dermatol. — 1991. — Vol. 125, № 2. — P. 155 —163.
13. Estes J.W. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 201, № 27. — P. 445 — 450.
14. Karaka M., Cronberg L., Nilsson S.M. // Scand. J. Haemat. — 1972. — № 9. — P. 465.
15. Nuss R., Manco-Johnson M. // Clin. Pediatr. (Phila). —1995. —Vol. 34, № 10. — P. 552 — 555.
16. Pickering N.J., Brody J.I., Barrett M.J. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 131—134.
17. Rosborough T.K., Swaim W.R., Barrett M.J. // Am. J. Med. — 1978. — Vol. 65. — P. 96 —100.
18. Doolittle R.F. // Adv. Protein. Chem. — 1983. — Vol. 27. — P. 1 — 109.
19. Matsuda M. // Intl. J. Haematol. — 2000. — Vol. 72, № 4. — P. 436 — 447.
20. Hassan H.J., Querriero R., Chelucci C. // Blood. — 1988. — Vol. 71, № 5. — P. 1353 — 1356.
21. Батрак Т.А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1999. — 27 с.
22. Roberts H.R., Stinchcombe T.E., Gabriel D.A. // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 114. — P. 249 — 257.
- Blomback B. // Thromb Res. — 1994. — Vol. 75, № 3. — P. 327—328.
23. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000. — 364 с.

24. Blomback B. // *Thromb Res.* — 1996. — Vol. 83, № 1. — P. 1 — 75.
25. Mosesson M.W. // *Sem. Thromb. Hemost.* — 1999. — Vol. 3. — P. 311 — 319.
26. Matsuda M., Sugo T., Yoshida N. et al. // *Thromb. & Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 283 — 290.
27. Ebert R.F. *Index of Variant Human Fibrinogen.* — Boca Raton: CRC Press, 1994.
28. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Метод. рекоменд.* — М., 2001. — 134 с.
29. Henschen A., Lottspeich F., Kehl M., Southan C. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1983. — Vol. 408, № 23. — P. 28 — 43.
30. Lord S.T. // *DNA.* — 1995. — Vol. 1, № 4. — P. 33 — 38.