

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

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ДИСФИБРИНОГЕНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Новосибирская государственная медицинская академия, РФ

Геморрагические проявления при синдроме системной мезенхимальной дисплазии (СМД) были сгруппированы З.С. Баркаганом в отдельную нозологию — геморрагические гематомезенхимальные дисплазии (ГМД) в 1985 г. Согласно **определению**, ГМД рассматривается как группа врожденных заболеваний соединительной ткани с недостаточным или аномальным образованием коллагеновых структур, приводящих к неполноценности сосудистой стенки, связочного аппарата, клапанов и хорд сердца, кожи, скелета и других стромальных образований, что сочетается с геморрагическим синдромом и нарушениями в системе гемостаза [1—7]. Несмотря на активное совершенствование их методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов, информированность врачей о ГМД остается крайне недостаточной. В этой связи синдром СМД, как показывает опыт многих клиник, зачастую игнорируется в ходе первичной диагностики имеющейся гемостазиопатии. Тем более удручает тот факт, что диагностика ГМД во всем ее разнообразии в совершенстве налажена лишь в единичных специализированных центрах [4, 8—11].

Исследования последних лет приоткрыли некоторые аспекты многофакторного **патогенеза** ГМД. Если ранее в литературе описывалась кровоточивость лишь при отдельных, редко встречающихся заболеваниях этой группы, то позднее было показано, что нарушения в разных звеньях системы гемостаза при ГМД часты и закономерны, характеризуются не только сосудистыми и тромбоцитарными расстройствами, но и глубокими нарушениями в плазменном звене гемостаза [1—19]. Так, выявилась высокая частота сочетания телеангиэктазий и других ангиопатий с болезнью Виллебранда [8, 16, 17], тромбоцитопатиями ряда СМД [3, 4, 12—14], с гипопроконвертинемией [4], дефицитом фактора X при TAR-синдроме [5, 20] и др. При этом было отмечено, что одним из наиболее частых видов нарушений процессов гемокоагуляции при синдроме ГМД являются наследственные структурные аномалии фибриногена — дисфибриногенемии (ДФГ) [6, 21, 22].

Завершающий (конечный) этап свертывания крови характеризуется, как известно, трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют основной каркас сгустка крови. Фибриноген представляет собой глобулярный гликопротеид с молекулярной массой около 340 000 Д, который в значительной степени определяет вязкость крови и плазмы. Он состоит из двух одинаковых субъединиц, а каждая из них — из фибринопептидов А и В [23, 24]. В настоящее время появились данные о конформации молекулы фибриногена и ее аминокислотной последовательности [23—28]. Обе субъединицы фибриногена имеют половину центрального домена и один периферический домен. Домены молекулы фибриногена характеризуют не только структуру белка, но и его функциональные свойства. Так, в центральном и периферических доменах имеются центры, ответственные за стыковку мономеров фибрина (МФ) и образование фибрин-полимера.

Конечный этап свертывания крови принято подразделять на 3 этапа [18, 23]: 1) ферментативный (тромбининдуцированный); 2) неферментативный; 3) стабилизация фибрина. На рисунке представлена схема трансформации фибриногена в фибрин.

Замедление самосборки МФ может быть связано как с наследственной ДФГ, нередко возникающей на фоне признаков дисплазии соединительной ткани [1—4, 21, 22, 24], так и приобретенной, например, при патологии печени [7, 24].

**Диагностику ДФГ** традиционно проводят с помощью тромбинового теста, способа определения гетерополимеризации МФ (по методу Сухановой Г.А. и Перегудовой И.Г), способа определения аутополимеризации МФ (по Бышевскому А.Ш. с соавт.) и змеиных ядов, содержащих протеазы коагулирующего действия и обладающих тромбиноподобным действием. Среди них наиболее известен яд обыкновенного щитомордника, хотя протеаза яда и тромбин существенно отличаются друг от друга по влиянию на фибриноген и по ряду других характеристик [29].

ДФГ, как часть патологии гемостаза, является достаточно редко диагностируемой, но, как оказа-

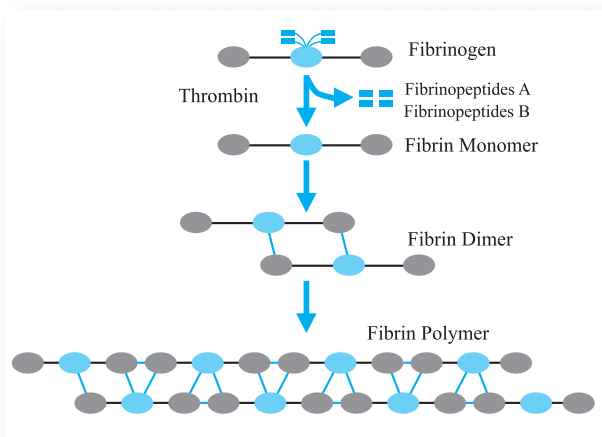


Рисунок. Схема конечного этапа свертывания крови.

лось, встречающейся в среднем в 12—14% среди всех нарушений первичного звена процесса гемокоагуляции. При этом практические врачи, так же как и параклинические диагносты, к сожалению, мало или почти совсем не знакомы с данной патологией.

Впервые дефект фибриногена описан в 1958 г. С. Imperato и соавт. у 8-летней девочки с тяжелыми кровотечениями и гипофибриногемией. В настоящее время в литературе представлена информация о более чем 330 видах генетических мутаций фибриногена, ответственных за изменения и дисфункции в структуре формирующихся тромбов [28]. Некоторые из этих мутаций, например, Dusart, Caracas, Frankfurt, Osaka, Lincoln, Milano, хорошо изучены как с молекулярно-генетической [18, 26], так и с клинической стороны [27, 28].

Под термином «дисфибриногемия» в настоящее время понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленным аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза и проявляющимся на фоне основной клинической патологии [10, 19].

ДФГ относят к так называемым молекулярным болезням, в данном случае — к болезням молекулы фибриногена, в патологической основе которой лежит мутация гена, кодирующего синтез пептидной части молекулы фибриногена.

Подавляющее большинство ДФГ при исследовании тромбинового теста характеризуются различной степени выраженности удлинением времени образования сгустка фибрина. Они же, как правило, сопровождаются геморрагическими проявлениями. К указанной группе состояний относятся ДФГ с аномальными фибриногенами — типы Буэнос-Айрес, Детройт, Гессен, Каракас, Новый Орлеан, Марсель, Лондон III, IV, Хьюстон, Ленинград, Стамбул и многие другие. Свертываемость фибриногена под действием тромбина при них происходит медленно и составляет 50—70 с и более [30].

ДФГ, при которых фибриноген плазмы вообще не свертывается, не более 10. Среди них встречаются

ся типы с аномальными фибриногенами — Детройт, Париж I, Мец, и др. Они обычно сопровождаются тяжелыми кровотечениями.

Кровоточивостью, иногда профузной, чаще всего сопровождаются те типы ДФГ, которые сочетаются с гипофибриногемией. К числу таких форм относятся ДФГ типа Аделаида, Валенсия, Ганновер, Парма, Сан-Луис, Сан-Жуан и др. Значительно меньшее количество ДФГ клинически манифестируют повышенным тромбообразованием. Это относится к ДФГ Балтимор, Висбаден, Магбург, Хьюстон, Барнаул.

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 активированного протромбинового времени (АПТВ) на фоне гипокоагуляции в тестах тромбинового времени (ТВ) и протромбинового времени (ПТВ), высокий уровень тромбинемии (увеличение количества растворимых фибрин-мономерных комплексов — РФМК — в плазме) при тенденции к угнетению XIIa-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 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 афибриногемию. 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 ДФГ. Однако скупулесный и вдумчивый анализ коагулограммы позволит доказать следующее, а следовательно, правильно определиться с диагнозом: плазма, содержащая антикоагулянты, способна тормозить образование сгустка при добавлении ее к плазме донора, что не способна 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) [12, 14, 22]. В подобных случаях, кроме ДФГ, отмечается гетерогенизация альбуминов (появление его нескольких фракций при электрофорезе в полиакриламидном геле или электрофорезе на ацетатцеллюлозе), а также появление в плазме эмбрионального белка  $\alpha$ -фетопротейна. Приобретенные геморрагические ДФГ обусловлены нарушением соотношения в молекуле фибриногена сиаловых кислот и гексозамина [10, 11, 24].

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 ГМД** по основным классификационным признакам.

### **1) Клинические признаки:**

- микроциркуляторный (петехиально-пятнистый) тип кровоточивости;
- либо хронические ишемически-тромботические эпизоды;
- сочетание с ГМД;
- упорные геморрагии, несмотря на проводимую терапию;
- отягощенный семейный анамнез;
- ранняя манифестация геморрагических симптомов.

### **2) Лабораторные критерии:**

- нормальная концентрация фибриногена в плазме, реже гипофибриногенемия;
- часто — гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, ристомидин;
- нормальные АПТВ, концентрация РФМК, активность АТ III, протеина С;
- *продолгование ТВ, ПТВ — ведущий признак при скрининг-диагностике;*
- удлинение эхитоксового (яд эфы) или анцистродонового (яд щитомордника) времени свертывания крови;
- пролонгирование времени ауто-, реже гетерополимеризации МФ;
- угнетение ХПа-зависимого фибринолиза по лизису эуглобулинового сгустка;
- дефицит фибринопептидов А и фрагментов протромбина (FP1, FP2).

### **3) Молекулярно-генетические маркеры:**

- структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокусировании;
- *отсутствие и/или аномалия функциональных сайтов, дисбаланс аминокислот при секвенировании и амплификации материнской ДНК — окончательная молекулярно-генетическая верификация;*

- рентгеновская кристаллография фибриногена и фибрина («Knob-hole interactions»), функциональная неполноценность доменов связывания.

Среди **патогенетических вариантов ДФГ** в структуре доминирующих нарушений конечного этапа свертывания крови у больных ГМД, согласно последней классификации [2, 6], наиболее значимыми являются: ДФГ, в том числе с нарушением полимеризации МФ, с нарушением отщепления фибринопептидов, с повышенной аффинностью к плазмину, с дефектами в функциональных сайтах молекулы фактора I.

Большинство представленных вариантов возможно диагностировать уже на уровне клоттинговых (коагулологических) методов и лишь для выявления структурных молекулярных дефектов в функциональных сайтах фактора I требуется каскад молекулярно-генетических исследований.

**Лечение ДФГ**, как и терапия 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 свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или, что более эффективно, криосупернатанта. Надежный гемостаз обеспечивается при назначении СЗП в дозе 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). Возможно использование и нативной плазмы, имея в виду, что в 1 л ее содержится 3—4 г фибриногена. По необходимости проводят повторные введения упомянутых препаратов через 2—3 суток с целью достижения надежного гемостатического эффекта. Однако следует помнить, что введение СЗП, криопреципитата или нативной плазмы таит в себе риск передачи вирусов гепатитов В, С, D, CMV, ВИЧ и др.

В нетяжелых случаях и при хорошей доступности кровоточащей поверхности гемостаз осуществляют посредством давящих повязок, тампонов, орошением 5% раствором  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты ( $\epsilon$ -АКК), андроксоном, наложением гемостатической губки с тромбином или ферракрилом (геласпон, гелфоум), сухой плазмы с тромбопластином. В хирургии хорошо зарекомендовал себя препарат тахокомб. Широко используют  $\epsilon$ -АКК, ПАМБА, гумбикс, экзацил (транексамовая кислота). При сочетании ДФГ с различными вариантами тромбоцитопатий оправдано применение активаторов образования тромбопластина — этамзилат, дицинон, андроксон. В случае обнаружения у больных ДФГ сопряженного дефицита активности фактора Виллебранда в плазме целесообразно применение аналогов вазо-

прессина (DDAVP, адуретин-SD, эмосинт) парентерально либо перорально в виде препарата Минирин (Ferring Pharmaceuticals, Нидерланды).

При сочетании ДФГ с синдромом ГМД в терапевтическую программу следует включать следующие группы препаратов: 1) стимуляторы коллагенообразования — аскорбиновая кислота, кальцитрин, стекловидное тело, карнитина хлорид в сочетании с витаминами группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, никотиновая кислота, В<sub>6</sub>) и микроэлементными добавками (Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> и др.); 2) корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов — хондроитинсульфан, ДОНА (глюкозаминосульфат), биологически активные добавки (БАД), содержащие гликозаминогликаны (глюкозамин, Хелси Джойнтс, Джойт Флекс), румалон; 3) стабилизаторы минерального обмена — α-кальциферол (витамин D<sub>2</sub>), кальций-D<sub>3</sub>-никомед, витрум кальциум с витамином D, остеогенон, кальцимакс и др.; 4) корректоры биоэнергетического состояния организма — АТФ, фосфаден, рибоксин, милдронат, лецитин, янтарный элексир, лимонтар, БАД (кофермент Q<sub>10</sub>, L-карнитин, лецитин-холин и др.). В зарубежных клиниках проводится апробация рекомбинантного человеческого фибриногена, направленно восстанавливающего полноценность функциональных сайтов молекулы фибриногена.

Лечение тромботических ДФГ более проблематично. В этих случаях необходима отработка индивидуальной схемы антикоагулянтной, антиагрегантной и антитромботической терапии. В тяжелых случаях применяют прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины, сутодексид) с последующим переходом на длительный прием в профилактических дозах непрямых антикоагулянтов (варфарин, синкумар), либо применение современных антитромбинов (ксимилогатран, фондапаринакс, зигрис).

Наиболее драматичными в плане терапевтической тактики и коррекции являются 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).

Все выявленные в ходе многочисленных исследований [1—3, 8, 9, 23—27] отчасти патогномоничные дисфункции в гемокоагуляционном каскаде были систематизированы в нижеприведенной классификации.

**Классификация нарушений гемостаза при ГМД** по Г.Н. Сухановой и З.С. Баркагану [4, 8]

*I. Геморрагическая телеангиоэктазия без других нарушений гемостаза*

*II. Нарушения тромбоцитарного гемостаза:*

*A. Качественная тромбоцитарная дисфункция:*

- 1) дизагрегационные тромбоцитопатии, в т. ч.:
  - с нарушением реакции высвобождения,
  - с нарушением адгезии тромбоцитов,
  - с нарушением ретракции сгустка,
  - с тромбоцитопенией;

2) изолированное нарушение адгезии тромбоцитов;  
3) изолированное нарушение доступности и/или активности 3-го пластинчатого фактора;

4) изолированное нарушение ретракции кровяного сгустка;

Б. Тромбоцитопения

III. Дефицит фактора Виллебранда, в т. ч.:

- с телеангиоэктазией (синдром Квика),
- с нарушением доступности (активности) 3-го пластинчатого фактора (синдром Виллебранда — Юргенса),

• с тромбоцитопенией

IV. Нарушения коагуляционного гемостаза:

1) дефицит фактора свертывания крови, в т. ч.:

- дефицит фактора X или/и VII при ТАР-синдроме;

2) диспротромбинемии;

3) дисфибринемии, в т. ч.:

- с нарушением полимеризации МФ,
- с нарушением отщепления фибринопептидов,
- с повышенной аффинностью к плазмину,
- с дефектами в функциональных сайтах молекулы фактора I

V. Комбинированные нарушения в различных звеньях системы гемостаза:

1) сочетание тромбоцитарной дисфункции с нарушениями конечного этапа свертывания;

2) сочетание дефицита фактора Виллебранда с тромбоцитопатиями;

3) сочетание дефицита фактора Виллебранда с нарушением полимеризации МФ.

Приведенная классификация является проектной и включает в себя лишь превалирующие варианты сдвигов в системе гемостаза.

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 отдельного синтеза отдельных полипептидных цепей фибриногена в различных тканях. Синтез физиологически полноценного рекомбинантного фибриногена открывает перспективы применения гомогенного белка без примесей вирусов в клинической практике [31].

## ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 11.

© Пшеничная К.И., Шабалов Н.П., 2004

К.И. Пшеничная, Н.П. Шабалов

## ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Нарушения функциональной активности тромбоцитов, обуславливающие, по мнению исследователей [1—6], до 80% причин геморрагий у детей, после соответствующего обследования требуют лечения, направленного на решение двух основных задач — остановка кровотечений и предупреждение проявлений повышенной кровоточивости. В этой связи для каждого пациента должна быть разработана программа лечебных мероприятий в остром периоде и периоде клинической ремиссии. Лечебный комплекс должен включать в себя базисную терапию из гемостатических средств местного и общего действия, мембраностабилизирующих средств, витаминов, а также лечение сопутствующих заболеваний, исключение средств, ингибирующих тромбоцитарную активность и провоцирующих проявления кровоточивости, адекватную диету [7—9].

Лечение пациентов с нарушениями функциональной активности тромбоцитов, по мнению многих исследователей, включает в себя использование средств

для местной остановки и профилактики кровотечений, а также препаратов антифибринолитического, ангиопротекторного, мембраностабилизирующего действия и средств, стимулирующих внутриклеточные биоэнергетические процессы [4, 9, 10]. Регистр лекарственных средств России (2003) включает более 50 средств, рекомендуемых для остановки кровотечений микроциркуляторного типа. Кроме того, ряд лекарственных средств, не относящихся непосредственно к препаратам гемостатического действия, активно влияют на систему гемостаза и, соответственно, широко используются в практической медицине — АТФ, рибоксин, витамины, оротат калия, глутаминовая кислота и др.

Среди средств, используемых для местной остановки кровотечения, наибольшее применение нашли гемостатическая губка, тромбин, 0,025% адроксон, перекись водорода, а также средства, ингибирующие активность фибринолиза — 5% аминокaproновая кислота (АКК), 5% транексамовая кислота