



Внутривузовская научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы нефрологии и гастроэнтерологии детского возраста»

27 апреля 2023 года. г. Донецк

«Фибринстабилизирующий фактор – биология, патологическая физиология и состояние при геморрагическом васкулите у детей»

Прохоров Е.В., Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В.

Фактор (ФХIII)

- фермент протрансглутаминаза, которая, наряду с поддержанием гемостаза, выполняет множественные плазматические и внутриклеточные функции.

Плазматическая форма фактора (пФХIII) представляет собой тетрамер двух, потенциально активных субъединиц А (ФХIII-А) и двух субъединиц ингибитора/переносчика В (ФХIII-В), в то время как его клеточная форма (кФХIII) - это димер (сложная молекула, составленная из двух более простых молекул) ФХIII-А [*Karimi M. et al., 2009; Komaromi I. et al., 2011*]

ФХIII-А продуцируется гемопоэтическими клетками, а ФХIII-В образуется в печени.

В целом ФХIII играет ключевую роль в стабилизации кровяного сгустка, ввиду чего обозначается как фибринстабилизирующий фактор. (ФСФ).

Активируется ФХIII тромбином и кальцием с образованием трансглутаминазы, которая стабилизирует образование тромба за счет перекрестного связывания мономеров фибрина и антифибринолитических белков [*Komaromi I. et al.,2011; Levy JH, Greenberg C.,2013; Marco A, Marco P.,2021*].

ФХІІІ является последним ферментом в каскаде свертывания крови. Основная функция ФХІІІ заключается в преобразовании рыхлого фибринового полимера в прочную, высокоорганизованную перекрестно-сшитую структуру с повышенной прочностью на растяжение, плотно прилегающую к месту раны и обладающую встроенной устойчивостью к фибринолизу [Al Sonbul A. et al., 2015].

Участвуя в каскаде гемостаза, ФХІІІ способствует росту костной и хрящевой ткани, заживлению ран, сохранению беременности [Komaromi I. et al., 2011].

Природа, редко встречающегося дефицита ФХIII в организме, может быть различной [Levy JH, Greenberg C.,2013].

Врожденный дефицит ФХIII рассматривается как редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи, с частотой 1,5 случая на 2 миллиона человек.

В случае выраженного дефицита (содержание фактора <1%) заболевание характеризуется тяжелыми и длительными кровотечениями, в т.ч из сосудов культи пуповины и внутричерепными кровоизлияниями при рождении. Другие проявления дефицита ФХIII включают кровотечение из мягких тканей, гематомы, гемартрозы и др.

Приобретенный дефицита ФХIII исследователи рассматривают как заболевание, в основе которого лежат, как иммунные, так и неиммунные механизмы [Levy JH, Greenberg C.,2013;].

Приобретенный иммуноопосредованный дефицит ФХIII является редким заболеванием, подразумевает наличие аутоантител, направленных на эпитопы фактора. В подобных случаях клиническая картина геморрагического синдрома может варьировать от кожных, слизистых и внутримышечных кровоизлияний до угрожающих жизни внутричерепных, внутригрудных или внутрибрюшных кровотечений.

Примечательно, что степень выраженности кровоточивости при приобретенном иммунном дефиците фактора не коррелирует с его содержанием или титром ингибитора, что может вести к опасным для жизни кровотечениям.

Примерно половина случаев приобретенного иммунного дефицита ФХIII являются **идиопатическими**. Наиболее распространенными фоновыми состояниями в случаях иммуноопосредованного дефицита клиницисты рассматривают аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования [*Levy JH, Greenberg C., 2013; 1.*].

Неиммунные причины приобретенного дефицита ФХIII более распространены, но реже вызывают проявления геморрагического синдрома. Причины связаны с чрезмерным потреблением или снижением продукции ФХIII.

Среди неиммуноопосредованных причин, исследователи называют перенесенную накануне операцию, заболевания печени, сепсис, прием лекарственных препаратов и др. *[Levy JH, Greenberg C., 2013]*. В таких случаях редко возникают опасные для жизни кровотечения, т.к. уровни ФХIII обычно колеблются от 20% до 70%, а антитела к ФХIII не обнаруживаются.

Клиницистам чрезвычайно важно знать, что при дефиците ФХIII стандартные тесты на свертываемость, несмотря на выраженные желудочно-кишечные кровотечения у пациентов характеризуются нормальным базовым профилем коагуляции, включая протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, ввиду того, что снижение уровня ФХIII или его отсутствие не оказывают влияние на конечную точку свертывания крови [*Anwar R., Miloszewski K.J.A., 2009*].

Одной из причин приобретенного дефицита ФХIII у детей является геморрагический васкулит (ГВ) Еще около 30 лет тому назад исследователи обратили внимание на четкую взаимосвязь между тяжелыми клиническими проявлениями абдоминальной формы васкулита, включая желудочно-кишечное кровотечение, которое сопровождалось снижением активности ФХIII [*Kamitsuji H. et al., 1987; Fukui H. et al., 1989*].

Более того, заместительная терапия в виде введения концентрата фактора XIII ведет не только к восстановлению его нормальных значений, но и устранению абдоминальных расстройств, включая остановку желудочно-кишечных кровотечений.

С целью выяснения состояния ФХИИ и его диагностической значимости при ГВ у детей, в условиях нефрологического отделения РДКБ обследовано 27 пациентов в возрасте от 6 до 13 лет.

Из числа обследованных у 21 (77,7%) диагностирована абдоминальная форма (АФ) васкулита, у 6 – суставная (22,3%).

Среди больных с АФ в пяти случаях имело место желудочно-кишечное кровотечение (23,8%)

Наряду с общепринятым клинико-лабораторным и инструментальным обследованием, у больных в первые 1-4 дня при поступлении, на высоте активности процесса определяли ФХIII.

Определение активности фактора XIII или ФСФ осуществлялось методом, основанным на оценке лизиса фибринового сгустка в 5% монохлоруксусной кислоте. Референсные значения показателя в пределах 80 - 120%

Результат исследования. Среди детей с суставной формой ГВ снижение активности изучаемого фактора не обнаружено.

Из числа пациентов с АФ, снижение активности XIII установлено у 8 из 21 (38,1%). При этом, незначительное снижение (уровень 40 – 79%) имело место у 5 больных (62,5%), значительное 20 – 39%) – у 3 (37,5%).

Критический уровень дефицита фактора (менее 20%) среди обследованных детей не зарегистрирован.

Использование регрессионной модели Кокса показал, что тяжелые абдоминальные симптомы, в т. ч. у детей с желудочно-кишечным кровотечением и снижение активности F XIII являются значительными факторами риска, а их отношения составили 5,34 и 1,87, соответственно.

Таким образом, активность ФХIII позитивно коррелирует у детей с тяжестью абдоминальных проявлений, особенно с сопутствующим желудочно-кишечным кровотечением.

Исследование активности фактора в дебюте ГВ позволяет определить тех пациентов у которых возможны подобные проявления и кому может быть показана заместительная терапия (концентрат фактора ФХIII, СЗП, криопреципитат).

В этой связи, активность фактора свертывания крови XIII следует рассматривать в качестве прогностического показателя у детей с ГВ.