



УДК 616-018.2-007.17:616.151.5-053.2

DISORDER OF THE BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE**ПОРУШЕННЯ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ****Rochynok T.V./Починок Т.В.***d.m.s., prof./д.м.н., проф.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, T. Shevchenka blvd. 13, 01601**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, бул. Т. Шевченка 13, 01601***Vasiukova M.M./Васюкова М.М.***c.m.s., assoc. prof./к.м.н., доц.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, T. Shevchenka blvd. 13, 01601**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, бул. Т. Шевченка 13, 01601***Fik L.O./Фік Л.О.***c.m.s., assist. prof./к.м.н., ас.**National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pyrogov str., Vinnytsya, 21018**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,**Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018***Kudlatska-Tyshko I.S./Кудлацька-Тишко І.С.***resident doctor/інтерн**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 9 Dorohozhytska Str.,**Kyiv, 04112**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,**Київ, вул. Дорогожицька 9, 04112*

Анотація. Проведено аналіз клінічної картини дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини віком 6-12 років. Доведено, що формування НДСТ залежить від впливу 2 та більше несприятливих факторів гіпоксичного тенецу на плід. НДСТ у дітей супроводжується синдромом хронічної втоми, порушенням різних органів та систем організму, створює умови для формування гострої та хронічної соматичної патології, розвитку алергії, порушень фізичного розвитку та стану здоров'я дитини в цілому. При НДСТ у дітей спостерігається підвищена активація систем згортання крові та фібринолізу.

Ключові слова: діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, розчинний фібрин, D-димер

Вступ

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення кількості реєстрацій мікроаномалій та морфогенетичних варіантів вродженої дисплазії сполучної тканини дітей (ДСТ). Поряд з диференційованими захворюваннями СТ існують її аномалії у вигляді неповних, недиференційованих форм [1,7, 18].

Діти з недиференційованою ДСТ (НДСТ) мають психологічні особливості, страждають на запальні процеси верхніх дихальних шляхів та ЛОР – органів, легенів, серця, нирок, шкіри та кісткової системи, частіше у них зустрічається первинний антифосфоліпідний синдром [2,3,8,15].

У дітей з системними мезинзхімальними дисплазіями спостерігаються також порушення процесів згортання крові. Зокрема системна кровоточивість описана при синдромах Елерса – Данлоса, Марфана, вроджених вадах та



пролабуванні клапанів серця [12]. Крім того, у дітей з НДСТ частіше спостерігаються тромбоцитопатії, геморагічний синдром, тромбози [11].

До теперішнього часу патогенез порушення процесів згортання крові у дітей з мезинзхімальними дисплазіями не розшифрований та пов'язувався переважно із спадковими дефектами у судинній та тромбоцитарній ланці системи гемостазу.

У літературі немає інформації про зв'язок між особливостями метаболізму СТ та станом систем згортання крові та фібринолізу у дітей з НДСТ. Зокрема нами не знайдено досліджень по визначенню маркерів активації системи згортання крові та фібринолізу (розчинного фібрину та D-димеру) у дітей з НДСТ.

Розчинний фібрин (РФ) – це продукт, що утворюється при перетворенні фібриногену у фібрин у випадку генерації тромбіну у кровотоці. Під РФ розуміють тримерні комплекси фібринів desA та desAA з фібриногеном та розчинні олігомери фібрину desAA з фібриногеном, а також початкові продукти розщеплення цих комплексів плазміном [5].

РФ приймає участь у агрегації тромбоцитів, визначає в'язкість крові, впливає на взаємодію формених елементів крові з судинною стінкою. Підвищення концентрації РФ спостерігається в випадках розвитку гострого дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС-синдрому), тромбозів (ішемічний інсульт, інфаркт міокарду), запальних непластичних процесів та інших [21, 22].

D-димер – це кінцевий продукт деградації полімерного фібрину стабілізованого фактором XIII а. D-димер є молекулярним маркером утворення фібрину з подальшою його деградацією плазміном. Підвищення концентрації D-димеру у плазмі крові може спостерігатися з одного боку у пацієнтів при тромботичних станах, включаючи тромбоз глибоких вен, тромбоемболію легеневих артерій, ДВС-синдромах, злоякісні новоутворення, а з другого – при тромболітичній терапії з застосуванням тканинного активатора плазміногену чи стрептокінази [4,6].

Метою даної роботи було провести кількісне визначення в плазмі крові дітей з НДСТ розчинного фібрину та D-димеру, як одних з головних маркерів активації системи зсідання крові та фібринолізу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження було 50 дітей (24 дівчаток та 26 хлопчиків) віком 6 – 12 років, серед яких 31 дитина з НДСТ (10 дівчаток та 21 хлопчик) склали основну 1 групу дослідження, а 19 дітей (4 дівчинки та 15 хлопчиків) без дисплазії СТ - контрольну 2 групу. Дітей обстежували у спокійному періоді поза респіраторної та іншої патології, а саме через 1 місяць після перенесення гострого процесу.

Метаболізм сполучної тканини у дітей вивчали за динамікою екскреції з сечею глікозаміногліканів [14] та продуктів розпаду колагену – оксипроліну [10].

Кількісне визначення РФ та D-димеру в плазмі крові дітей проводили за допомогою імуноферментних методів, розроблених у Інституті біохімії імені



О.В. Палладіна НАН України [9].

Математична та статистична обробка була проведена на комп'ютері IBM PC 486 за допомогою Microsoft Excel 97 та Statistica 5.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Для верифікації діагнозу НДСТ використовували клінічні критерії за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів [7,13]. Серед дітей з ознаками НДСТ найчастіше спостерігався MASS-фенотип - у 15(48,4%) дітей, Елерсо-подібний тип ДСТ виявлено у 10 (32,3%) дітей, Морфано-подібний тип ДСТ – у 6 (19,4%). У 26 (83,9%) дітей з НДСТ виявлено аномалії розвитку внутрішніх органів: пролапс мітрального клапану - у 13 (41,9%) дітей, додаткові хорди лівого шлуночка у 6 (28,6%) дітей, аномалії розвитку жовчного міхура у 17(54,8%) дітей, нирок (подвоєння лоханок) у 6 (19,4%) дітей, селезінки (додаткові долі) у 3 (9,7%) дітей. Причому у 20 (76,9%) з 26 дітей було виявлено 2 та більше аномалій внутрішніх органів. Основними ознаками НДСТ з боку опорно-рухового апарату у обстежених дітей було наявність кіфосколиозу, порушення статури, деформації грудної клітки, плоскостопості, гіпермобільності суглобів та їх дисплазії, скривлення та скорочення пальців кистей рук та стоп ніг, гіпереластоз шкіри.

Згідно проведених клінічних спостережень переважає MASS – феномен ДСТ, а з віком зростає кількість серцевих аномалій розвитку, зокрема пролапсу мітрального клапану та комбінованих аномалій внутрішніх органів у однієї дитини. Слід відмітити, що чим більше зовнішніх проявів дисплазії сполучної тканини, тим частіше виявляються при ехокардіографічному дослідженні малі аномалії серця.

При поглибленому вивченні анамнезу обстежених дітей виявилось, що обтяжений перинатальний анамнез переважав у дітей, що мали прояви НДСТ. У матерів цих дітей майжеу 5 разів частіше спостерігалася загроза викидня, в 3 рази частіше перебіг вагітності був з токсикозом 1 половини та прояви вегетативно - судинної дисфункції за гіпотензивним типом відмічалися у 3 рази частіше. Серед дітей з НДСТ кожна 8 дитина народилася недоношеною, на відміну від групи дітей без дисплазії, де ус інародилися в строк. Серед дітей з ознаками НДСТ у 2 рази частіше спостерігалось їх народженн яшляхом кесаревого розтину, тобто кожна 4 дитина. Застосування спеціально розробленої комп'ютерної програми дозволило довести, що при наявності у ранньому анамнезі дитини впливу 2 та більше несприятливих чинників на плід, що викликають гіпоксію плоду (загроза викидня, токсикоз першої половини вагітності, вегетативна - судинна дисфункція за гіпотензивним типом у вагітної жінки, недоношеність, пологи шляхом кесаревого розтину та інші) з великою вірогідністю народжується дитина з НДСТ.

Слід зазначити, що діти з НДСТ у подальшому створили групу, що часто хворіла на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) і за останній рік у середньому частота ГРВІ у них була до 6-8 разів. В той же час частота ГРВІ у дітей без дисплазії СТ не перевищувала 2-3 разів на рік.

При клінічному обстеженні дітей звертав увагу на себе зовнішній вигляд дітей з ознаками НДСТ. Більшість з них відставала у фізичному розвитку за



даними росту дитини, обводу її грудної клітки та маси тіла на два сигмальні відхилення від вікової норми і у 27(87,1%) дітей з НДСТ спостерігалася астенична будова тіла (по даним росту - масового показника (РМП), який у цієї групи дітей був < 18,5. У решти 5(16,1%) дітей з НДСТ РМП був у межах норми. У дітей без ознак НДСТ відставання у фізичному розвитку спостерігалася у 4(22,8%). У такого ж відсотка дітей без ознак НДСТ відмічалася ожиріння 1-2 ступеня.

В обстежених дітей з НДСТ прояви хронічної неспецифічної інтоксикації спостерігалися у вигляді скарг на підвищену втомлюваність, емоційну лабільність, неспокійний сон, підвищену пітливість, головний біль у другій половині дня, артралгії, міалгії. Так, за нашими даними, симптомокомплекс хронічної неспецифічної інтоксикації спостерігався у 25(80,6%) дітей з ознаками НДСТ та у 4(22,8%) дітей без проявів НДСТ. Згідно з даними літератури, перелічені симптоми, що входять до складу синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації притаманні також синдрому хронічної втоми [16,17].

В обстежених дітей виявлені також ознаки диспептичного синдрому у вигляді зниження апетиту, періодичної нудоти, розладів стільця (у 22(71,0%) дітей з НДСТ та 4(22,8%) без дисплазії СТ).

Слід відмітити, що незважаючи на перелічені скарги, загальне самопочуття дітей залишалася задовільним. Більшість дітей були активними, добре вступали в контакт, відвідували навчальні заклади та гуртки.

Обстеження лімфатичної системи дітей виявило збільшення регіональних лімфовузлів (задньошийних, підщелепних, пахвових, пахвинних) у вигляді мікрополіаденії спостерігалася у 25(80,6%) дітей з ознаками НДСТ та у 4 (22,8%) дітей без НДСТ

Відомо, що лімфоїдні органи дитини відповідають на проникнення інфекційного агенту гіперплазією, яка може утримуватися протягом часу. Лімфаденопатія супроводжує практично будь-який запальний процес в організмі, і в лімфатичних вузлах можуть довго зберігатися віруси та мікроорганізми [20].

У 19(61,3%) дітей з ознаками НДСТ та у 3(15,9%) дітей без НДСТ спостерігалася гіперплазія мигдаликів та зернистість слизової оболонки задньої стінки глотки [19].

Хронічний тонзиліт діагностовано у 21(67,7%) дітей з НДСТ та у 3(15,9%) дітей без дисплазії СТ.

Зміни з боку серця, які проявлялися функціональними шумами на верхівці серця та в V точці Боткіна та деякою приглушеністю серцевих тонів, були зареєстровані у 24 (77,5%) дітей з НДСТ та 4(22,8%) дітей без дисплазії СТ(ДСТ). На електрокардіограмі дітей без ДСТ відмічалися незначні метаболічні зміни у серцевому м'язі, а у дітей з НДСТ спостерігалися також порушення ритму у вигляді синусової браді- та тахіаритмії, провідності – неповна блокади ніжок пучка Гіса.

Артеріальний тиск був знижений нижче вікової межі норми у 22 (71,0%) дітей з ознаками НДСТ та 2(10,5%) дітей без ознак ДСТ. Знижений



артеріальний тиск, у певній мірі, може пояснювати приглушеність серцевих тонів, обумовлених, очевидно, загальною гіпотонією організму та, зокрема, серцевого м'язу.

При клінічному обстеженні дітей на момент обстеження патологічних змін із боку легенів виявлено не було.

При пальпації живота збільшення розмірів печінки, яка в середньому виступала на 1-2 см з-під краю реберної дуги по L.mediaclavicularis dextra спостерігався у 24(77,5%) дітей з ознаками НДСТ та 2(10,5%) дітей без ознак ДСТ. При пальпації у цих дітей край печінки був м'яким, округлим, безболісним. Практично у всіх дітей реєструвалися симптоми Ортнера, Мерфі, Кера-Гаусмана, Єгорова та інші.

УЗД органів черевної порожнини дітей з основної групи дозволило виявити у 100% дискінезію жовчних шляхів (ДЖШ), яка у 2/3 сполучалася з аномалією розвитку жовчного міхура. У дітей без дисплазії сполучної тканини ДЖШ виявлена лише у 22,2%.

У 7(22,6%) дітей з ознаками НДСТ, які скаржилися на болі в животі у зв'язку з прийом їжі, нудоту, зниження апетиту було діагностовано: "Хронічний гастрит, Нр - позитивний", підтверджений гастрофібродуоденоскопією (ГФДС), гістологічним дослідженням слизової оболонки шлунку та дихальним тестом на Нр. У дітей без дисплазії СТ клінічних ознак хронічного гастриту не було.

При пальпації кишечника у 24(77,4%) дітей з ознаками НДСТ та 6(31,6%) дітей без ознак ДСТ відмічалася спазмованість та чутливість сигмовидної кишки. Ці ж діти мали скарги на порушений характер випорожнень. Виявлені зміни з боку кишечника обстежених дітей може бути пояснено порушенням функціонального стану кишечника та явищами дисбіозу.

Проблема дисбіозу шлунково – кишечного тракту, як відомо, в певній мірі пов'язана з частим та не завжди виправданим призначенням антибіотиків широкого спектру дії. Згідно з думкою окремих клініцистів, причиною дисбактеріозу при антибіотикотерапії є загибель нормальної мікрофлори та активізація умовнопатогенних та патогенних мікроорганізмів, зниження активності місцевого імунітету з подальшою сенсibiliзацією організму [9].

Дослідження показників периферичної крові показало різноспрямований характер змін у дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини та без них. Так, у 22(71,0%) дітей, що мають ознаки НДСТ спостерігалася анемія I ступеня. У 15(48,4%) дітей цієї ж групи спостерігалася зниження рівня лейкоцитів нижче $5 \cdot 10^9$ кл/л, а підвищення показника лейкоцитів у периферичній крові вище $9,0 \cdot 10^9$ кл/л спостерігалася у 4(12,9%) дітей. У 19(61,3%) дітей відмічалася відносна лімфопенія, а у 9(29,0%) реєструвався відносний лімфоцитоз.

У 2(10,5%) дітей без ознак дисплазії сполучної тканини спостерігалася анемія I ступеня, зниження загальної кількості лейкоцитів нижче $5 \cdot 10^9$ кл/л. У лейкоцитарній формулі крові дітей без дисплазії СТ змін не виявлено.

У 16(51,6%) дітей з НДСТ в анамнезі відмічався геморагічний васкуліт: 4(25%) дитина з шкіряним синдромом, 8(50,0%) дітей з шкіряним, суглобовим та абдомінальним синдромами, а 4(25%) - шкіряним, суглобовим,



абдомінальним, нирковим синдромами. В анамнезі дітей без дисплазії СТ геморагічний васкуліт не зареєстровано.

За допомогою імуноферментного аналізу було проведено кількісне визначення РФ та D-димеру в плазмі крові дітей з НДСТ та дітей без дисплазії СТ. Було встановлено, що концентрація РФ при НДСТ в 3,5 рази більша у порівнянні з контрольною групою дітей без дисплазії СТ ($3,6 \pm 0,6$ мкг/мл та $1,0 \pm 0,1$ мкг/мл відповідно, мал. 1). Концентрація D-димеру в плазмі крові дітей з НДСТ була приблизно в 2 рази більшою у порівнянні з контрольною групою ($51,9 \pm 4,1$ нг/мл та $23,8 \pm 3,8$ нг/мл відповідно, таблиця 1; мал. 1). Одержані дані свідчать про те, що при у дітей з НДСТ спостерігається підвищена активація систем зсідання крові та фібринолізу.

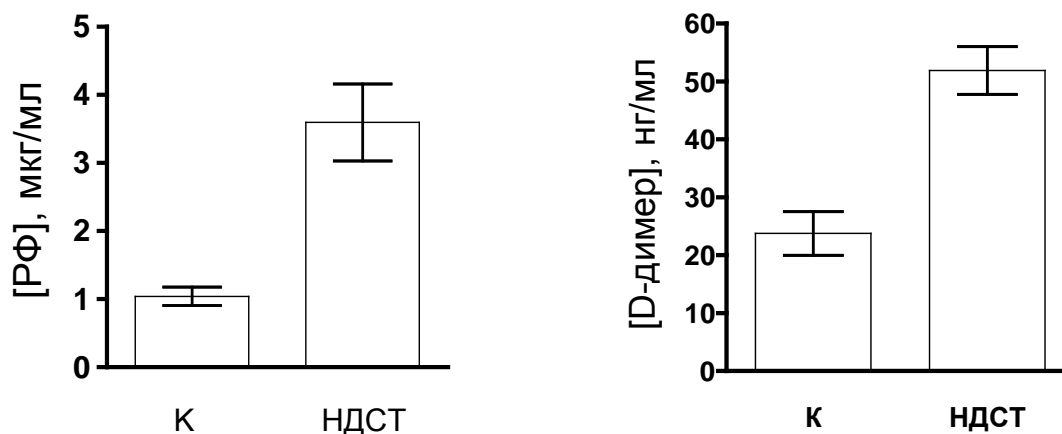
Таблиця 1

Рівень концентрації розчинного фібрину та D-димеру в плазмі крові дітей, (M \pm m)

№ п/п	Групи дітей	Розчинний фібрин Мкг/мл	D-димер Нг/мл
1	З ознаками НДСТ n-31	$3,6 \pm 0,6$	$51,9 \pm 4,1$
2	Без ознак НДСТ n-19	$1,0 \pm 0,1$	$23,8 \pm 3,8$

$P_{1-2} < 0,05$

$< 0,05$



Мал. 1. Вміст розчинного фібрину та D-димеру в плазмі крові дітей з НДСТ та без дисплазії СТ (К)

Маркерами розпаду колагену є підвищення виділення з сечею оксипроліну та глікозоаміногліканів, які визначали у обстежених дітей у добовій порції сечі [10,14]. Аналіз результатів біохімічного обстеження виявив у більшості дітей з дисплазією сполучної тканини підвищену порівняно з нормальним рівнем екскрецію оксипроліну та глікозоаміногліканів із сечею (таблиця 2).



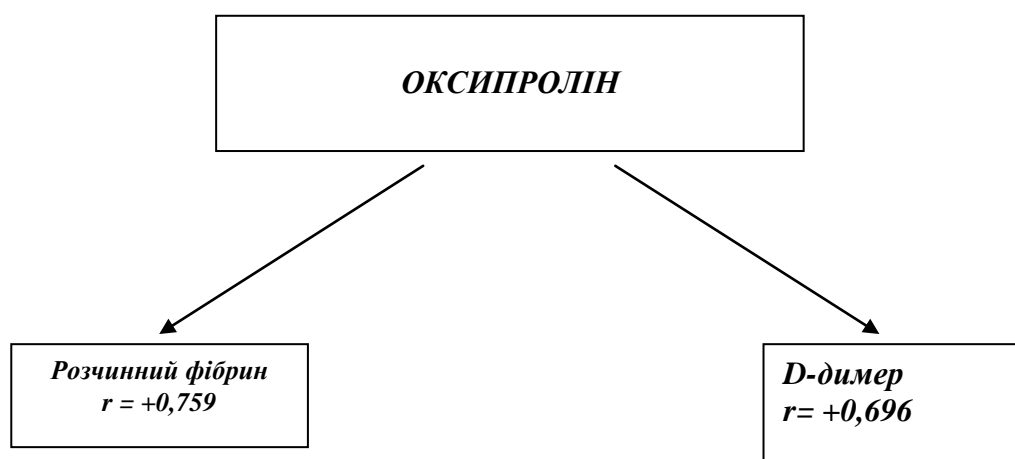
Таблиця 2

Рівень екскреції оксипроліну та глікозоаміногліканів у добовій сечі дітей з НДСТ, (M±m)

№ п/п	Групи дітей	Оксипролін мкмоль/д	ГАГ мкмоль/д
1	З ознаками НДСТ n-31	110,7±0,9	83,0±1,1
2	Без ознак НДСТ n-19	64,4±1,1	50,4 ±1,1

 $P_{1-2} < 0,05$
 $< 0,05$

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність вірогідного прямого зв'язку між рівнем екскреції оксипроліну у добовій порції сечі дітей з НДСТ з одного боку та концентрацією РФ та D-димеру у плазмі крові, з іншого (мал.2).



Мал.2 Кореляційний зв'язок між концентрацією розчинного фібрину, D-димеру та рівнем екскреції оксипроліну дітей з недиференційованою ДСТ

Виділення оксипроліну з сечею у дітей корелює з тяжкістю клінічних проявів НДСТ, що дозволяє в певній мірі прогнозувати порушення в системі згортання крові та фібринолізу при наявності 10 та більше головних фенотипових ознак дисплазії СТ.

Отримані дані про взаємозв'язок між концентрацією РФ та D-димеру в венозній крові та рівнем екскреції оксипроліну з сечею у дітей з недиференційованою ДСТ дозволяють припустити, що підвищений розпад колагену в організмі дітей з НДСТ, зокрема у судинах, сприяє активізації



систем згортання крові та фібринолізу, можливо, створює умови для підвищеного тромбоутворення, розвитку ДВС-синдрому і свідчать про доцільність з профілактичною та лікувальною метою цієї категорії дітей застосовувати препарати, які покращують метаболізм сполучної тканини.

Висновки

1. При наявності у ранньому анамнезі дитини впливу 2 та більше несприятливих чинників на плід, що викликають гіпоксію плоду (загроза викидня, токсикоз першої половини вагітності, вегетативна - судинна дисфункція за гіпотензивним типом у вагітної жінки, недоношеність, пологи шляхом кесаревого розтину та інші) з великою вірогідністю можна прогнозувати народження дитини з проявами НДСТ.

2. НДСТ у дітей супроводжується синдромом хронічної втоми, порушенням різних органів та систем організму, створює умови для формування гострої та хронічної соматичної патології, розвитку алергії, порушень фізичного розвитку та стану дитини в цілому.

3. При НДСТ у дітей спостерігається підвищена активація систем згортання крові та фібринолізу.

4. У дітей з НДСТ спостерігається підвищене виділення оксипроліну, яке корелює з тяжкістю клінічних проявів НДСТ, підвищенням концентрацій РФ та D-димеру, що дозволяє діагностувати загрозу тромбоутворення або розвитку ДВС- синдрому при наявності 10 та більше головних фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини

5. Причинний взаємозв'язок між концентрацією РФ та D-димеру в плазмі венозної крові та рівнем екскреції оксипроліну дітей з НДСТ свідчать про доцільність з профілактичною та лікувальною метою застосовувати препарати, які покращують метаболізм сполучної тканини.

Література

1. Гречаніна О.Я., Бугайова О.В., Богатирьова Р.В. Спектр та частота дисплазії сполучної тканини вимагають впровадження скринуючих програм серед новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2001. - №2.- С.63

2. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник.- 2006.- №11.- С. 11 – 14

3. Инзель Г.Н., Гаглоева Л.М., Ковальский С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Урология.- 2000. - №3.- С. 8-9

4. Медична лабораторія "Діла". Лабораторные тесты (клиническое использование) [Электронный ресурс] / Медична лабораторія "Діла" // ТОВ "Доктор-Медіа". – 2008.

5. Луговской Э.В., Гриценко П.Г., Луговская Н.Э., Колесникова И.Н., Комисаренко С.В. Молекулярный состав растворимого фибрина и продуктов расщепления фибрина. Методы их количественного определения // Трансфузиология и гематология. – 2006. – №5. – С. 39-43

6. Луговской Э.В., Колесникова И.Н., Луговская Н.Э., Гриценко П.Г.,



Литвинова Л.М., Гоголинская Г.К., Ляшко Е.Д., Костюченко Е.П., Голота В.Я., Курочка В.В., Комисаренко С.В. Растворимый фибрин и D-димер при нормально протекающей беременности и при угрозе её прерывания. // Укр. биохим. журн. - 2006. - 78, №4. - С. 120-129

7. Миньков И.В. Клиническая классификация синдромов врожденной дисплазии соединительной ткани // Врачебная практика. - 1999. - № 5. - С. 31-32

8. Монастирський В. А. Коагулогічні аспекти патогенезу загально патологічних процесів // Журнал АМН України. - 2002. - Т. 8. - №2. - С. 238-258

9. Мошчич П.С., Марушко Ю.В. Застосування ЛАН для корекції дисбактеріозів носогорла та кишечника у дітей // Труды II-ї конференції Асоціації дитячих лікарів України "Лікувально-профілактичне харчування та пробіотики в педіатрії", 1-3 червня 1998, м.Київ. - К., 1998. - С.120

10. Перфилов В.П., Перилова Т.Н., Левенец Л.С. Применение бензоилсульфонилхлорида (хлорамина Б) в качестве окислителя при определении оксипролина // Рационализаторские предложения и изобретения в медицине.-Б.И., 1974.- С.168

11. Розанова Л.С. Скрининговая диагностика гемостазапатий при мезенхимальных дисплазиях // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - №6.-С. 18

12. Стуров В.Г. Нарушение конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии // Автореф. Дисс....докт.мед.наук.-Новосибирск.-2008.- 47с.

13. Трисветова Е.Л., Бова А.А., Фещенко С.П. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика // Медицинские новости. - 2000.- №5.-С.23-29

14. Bitter I., Muir H.A. Modified uronic acid carbosol reaction // *Anal. Biochem.*-1968.-V.4.- №4.-P.240-244.

15. Bruckner-Tuderman L., Royce P., Steinmann B. et al. Connective tissue and heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. - New-York: Willey-Liss,-1992.-P. 507-532

16. Goldstein J.A. The diagnosis of chronic syndrome as a limbic encephalopathy // *The CFIDS Chronicle J.CFIDS Association* - 1992. - N 9. - P.20-34

17. Komaroff A.L., Buchwal D.D. Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome // *Rev. Infect. Dis.* - 1991. - N 13, Suppl.1. - P.8-11

18. Kulvanemi H., Tromp G., Prockop D. Mutation in collagen genes: causes of rare and some common diseases in humans // *FASEB J.* - 1991. - Vol. 5. - P. 2052 - 2060

19. Prenatal and postnatal changes of the human tonsillar crypt epithelium / G.Choi, Y.L.Suh, H.M.Lee, K.Y.Jung, S.I.Hwang // *Acta Oto-Laryngologica.* - 1996. - N 523, Suppl. - P.28-33

20. Simon M., Borisch B., Heymer B. Epstein-Barr-virus-associated lymphoproliferative syndrome in severe combined immunodeficiency establishment of a lymphoblastoid cell line as an in vitro model for biological and therapeutic studies // *Acta Haematologica.* - 1996. - Vol.96, N 3. - P.170-177



21. Sturov V.G., Chuprova A.V. Dysfibrinogenemia at children: problems of diagnostics, verification and treatment // 7th International winter meeting on Coagulation.- 2006. – La Thuile, Italy.[Abstr. 1764-F1]

22. Sturov V.G., Chuprova A.V. Rare cases of congenital dysfibrinogenemia and thrombophilia at children with a Deep Vein Thrombosis // 7th International winter meeting on Coagulation.- 2006. – La Thuile, Italy.[Abstr. 1739-F3]

References:

1. Grechanina O. Y. The Spectrum and frequency of connective tissue dysplasia require the introduction of screening programs among newborns//Pediatrics, obstetrics and gynecology. - 2001. - vol.2. - p. 63.

2. Zemtsovskiy E.V. Diagnostics and treatment of connective tissue dysplasia / E.V. Zemtsovskiy // Med. bulletin – 2006. - №11 (354). – P.11.-14

3. Inzel T.N. Diagnostic significance of specific genotypic markers of kidneys abnormal development, associated with connective tissue dysplasia syndrome / T.N. Inzel, L.M. Gagloeva, S.V. Kovalskiy // Urology. - 2000. - № 3. - P.8-9.

4. Medical laboratory " DILA". Laboratory tests (clinical use) [Електронний ресурс] / Medical laboratory " DILA" // LLC " Doctor-Media". – 2008.

5. Molecular composition of soluble fibrin and fibrin cleavage products [Електронний ресурс] / [E. V. Lugovskoy, P. G. Gritsenko, N. E. Lugovskaya та ін.] // Transfusiology and Hematology. – 2006.

6. Soluble fibrin and D–dimer at normal pregnancy and pregnancy with risk of fetal loss [Електронний ресурс] / [E. V. Lugovskoy, I. N. Kolesnikova, N. E. Lugovskaya та ін.] // Ukrainian Biochemistry Journal. – 2006.

7. Minkov E. V. Clinical classification of syndromes of congenital connective tissue dysplasia [Електронний ресурс] / Minkov // Medical Practice. – 1999.

8. Monastyrskiy V. A. coagological aspects of pathogenesis of general pathological processes [Електронний ресурс] / Monastyrskiy // Ukrainian Academy of Medical Science Journal. – 2002.

9. The use of LAN for the correction of dysbacteriosis of the nasopharynx and intestines in children [Електронний ресурс] // Proceedings of the Second Conference of the Association of Pediatric Physicians of Ukraine “Therapeutic and Prophylactic Nutrition and Probiotics in Pediatrics. – 1998.

10. Perfilov V. P. The use of benzoylsulfonyl chloride (chloramine B) as an oxidizing agent in the determination of oxypurine [Електронний ресурс] / V. P. Perfilov, T. N. Perilova, L. S. Levenets // Rationalization proposals and inventions in medicine.. – 1974.

11. Rozanova L. S. Screening diagnosis of hemostasopathies in mesenchymal dysplasia [Електронний ресурс] / Rozanova // Clinical laboratory diagnostics. – 1997.

12. Sturov V. G. Disorder of the final stage of blood coagulation in children and adolescents with systemic mesenchymal dysplasia syndrome [Електронний ресурс] / Sturov. – 2008.

13. Trisvetova E.L., Bova A.A., Feshchenko S.P. [Congenital dysplasia of connective tissue: clinical and molecular diagnostics.]. Vrozhdennyedisplaziisoedinitel'nojtكاني: klinicheskaja i molekularnadiagnostika [Medical News]. Medicinskie no- vosti. 2000; 5: 23-29. (in Russ.).

14. Bitter I., Muir H.A. Modified uronic acid carbosol reaction // Anial. Biochem.-1968.- V.4.- №4.-P.240-244.

15. Bruckner-Tuderman L., Royce P., Steinmann B. et al. Connective tissue and heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. - New-York: Willey-Liss,-1992.-P. 507-532

16. Goldstein J.A. The diagnosis of chronic syndrome as a limbic encephalopathy // The CFIDS Chronicle J.CFIDS Association - 1992. - N 9. - P.20-34

17. Komaroff A.L., Buchwal D.D. Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome // Rev. Infect. Dis. - 1991. - N 13, Suppl.1. - P.8-11

18. Kulvanemi H., Tromp G., Prockop D. Mutation in collagen genes: causes of rare and



some common diseases in humans // FASEB J. - 1991. – Vol. 5. - P. 2052 -2060

19. Prenatal and postnatal changes of the human tonsillar crypt epithelium / G.Choi, Y.L.Suh, H.M.Lee, K.Y.Jung, S.I.Hwang // Acta Oto-Laryngologica. - 1996. - N 523, Suppl. - P.28-33

20. Simon M., Borisch B., Heymer B. Epstein-Barr-virus-associated lymphoproliferative syndrome in severe combined immunodeficiency establishment of a lymphoblastoid cell line as an in vitro model for biological and therapeutic studies // Acta Haematologica. - 1996. - Vol.96, N 3. - P.170-177

21. Sturov V.G., Chuprova A.V. Dysfibrinogenemia at children: problems of diagnostics, verification and treatment // 7th International winter meeting on Coagulation.- 2006. – La Thuile, Italy.[Abstr. 1764-F1]

22. Sturov V.G., Chuprova A.V. Rare cases of congenital dysfibrinogenemia and thrombophilia at children with a Deep Vein Thrombosis // 7th International winter meeting on Coagulation.- 2006. – La Thuile, Italy.[Abstr. 1739-F3]

Abstract. *The analysis of the clinical picture of children with undifferentiated dysplasia of connective tissue aged 6-12 years is carried out. It was shown that the formation of UCTD depends on the influence of 2 or more unfavorable factors of hypoxic genesis on the fetus. UCTD in children is accompanied by chronic fatigue syndrome, disorders of various organs and systems of the body. It also creates conditions for the formation of acute and chronic somatic pathology, development of allergies, physical development disorders and state of the health of the child as a whole. In children with UCTD, increased activation of blood coagulation and fibrinolysis systems is observed.*

Key Words: *children, undifferentiated connective tissue dysplasia, soluble fibrin, D-dimer*

Статья отправлена 11.10.19

Васюкова М.М.