

И.В. Киргизов¹, Н.Н. Куликов², В.П. Синюк², И.А. Шишкин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск

Антикоагулянтная терапия в коррекции гемореологических показателей при болезни Пертеса у детей

Контактная информация:

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-13-17

Статья поступила: 24.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

72

В статье проведен анализ гемореологических показателей у 35 детей со II рентгенологической стадией болезни Пертеса в раннем школьном возрасте. В работе рассматриваются методы диагностики гемореологических нарушений при данной патологии и способ своевременной адекватной медикаментозной коррекции изменений, что делает прогноз заболевания более предсказуемым и управляемым.

Ключевые слова: болезнь Пертеса, гемостаз, доплерография, лечение, дети.

В вопросах патогенеза болезни Пертеса (БП) в настоящее время центральное место среди различных гипотез занимает сосудистая, рассматривающая возникновение некроза головки бедренной кости как следствие первичного нарушения ее кровоснабжения. Имеются указания на недоразвитие микрососудистой сети, ее терминальных отделов, в результате она не может компенсировать возникшее критическое состояние в гемодинамике сустава [1–4]. У ряда больных установлено уменьшение кровотока в пораженной головке за счет отсутствия медиальной огибающей артерии или ее атрофии, а также обструкции ее ветвей вследствие механических

повреждений сосудов, тромбозов, эмболий, облитерации или длительного стойкого спазма. Нередко отмечается отсутствие запирающей артерии. Ряд выявленных анатомических изменений наводит на мысль о врожденном поражении сосудистой системы [5–7]. Концепция блокады сосудистых бассейнов бедренной кости при болезни Пертеса, а также кровоснабжение проксимального отдела бедра связаны не только с нервно-сосудистой иннервацией, но и с гемостазиологическими и реологическими факторами. Знание реологических свойств крови открывает новые возможности для ранней диагностики болезни Пертеса [8, 9].

I.V. Kirgizov¹, N.N. Kulikov², V.P. Sinyuk², I.A. Shishkin¹

¹ Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² City Clinical Hospital № 20 Named After I.S. Berzon, Krasnoyarsk

Anticoagulant therapy for correction of hemoreologic parameters in children with Perthes disease

The analysis of hemoreological indications at 35 children with II stage of Perthes disease in early school age was made in this paper. The correction methods of hemoreological disorders in case of Perthes disease and way of modern adequate medicament treatment that make the prognosis of disease more predictable and controllable were presented in this work.

Key words: Perthes disease, hemostasis, dopplerography, treatment, children.

Целью исследования явилось изучение роли реологических изменений крови в механизмах возникновения и развития болезни Пертеса и разработка медикаментозного пути коррекции данных изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование гемореологических показателей, скоростных характеристик объемного кровотока и индекса сопротивления в сосудистом русле при болезни Пертеса оценивались в сосудах тазобедренного сустава (ТБС). Всего было обследовано 35 детей (36 пораженных ТБС) в возрасте от 5 до 11 лет (средний возраст $7,5 \pm 0,5$ лет) со II рентгенологической стадией болезни (классификация Рейнберга). Из них девочек — 9, мальчиков — 26. После подтверждения диагноза все дети были прооперированы методом демпферной динамической разгрузки пораженного сустава с реваскуляризирующей остеоперфорацией головки и шейки бедра. В послеоперационном периоде дети были распределены на две исследуемые группы: в I группу вошло 16 детей с БП, во II — 19 детей. Детям с БП I группы для улучшения реологических свойств крови проводилась медикаментозная коррекция, которую начинали с введения дезагрегантов (дипиридамола, пентоксифиллина, винпоцетина) в возрастной дозировке. При угнетении фибринолитической активности нами использовались ингибиторы протеолиза (апротинин) в комбинации с 1% раствором никотиновой кислоты. Затем в течение 10–12 суток проводили специфическую антикоагулянтную терапию подкожным введением над-ропарина кальция 100–150 ЕД на килограмм массы тела в сут, но не более 3 тыс. ЕД в сут. Инъекции производились 1 раз в день (Патент РФ № 2357736 от 10.06.2009 «Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости и болезни Пертеса»). Во II группе проводились: традиционная терапия, направленная на уменьшение болевого синдрома; массаж; ЛФК; перевязки; прием поливитаминов.

Кроме того, было произведено обследование 16 детей (32 здоровых ТБС) без патологии тазобедренных суставов в возрасте от 8 до 15 лет (средний возраст $11,6 \pm 0,8$ лет) для получения гемореологических показателей и кровотока в ТБС при отсутствии болезни — эти дети составили референтную группу.

Исследование гемостаза проводилось на различных этапах лечения с помощью следующих тестов: активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) в модификации Баркагана З.С. и концентрации фибриногена по Рутбергу Р.А. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью следующих тестов: агрегация тромбоцитов с АДФ, тромбином и ристомицином с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранда проводили по Н.Ж. Вейс в модификации О.А. Цигулевой [5]. Определение вязкости крови проводили по Сорее в модификации С.А. Селезнева [1].

Ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов ТБС (медиальной огибающей головки бедра артерии и вены) у детей производили при помощи сканера «Acuson-128-XP4» (США) с использованием линейного датчика 7 МГц с оценкой диаметра, максимальной линейной скорости кровотока, минимальной линейной скорости кровотока, резистентного индекса периферического сопротивления.

Произведена статистическая обработка полученных данных с помощью методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовался непараметрический критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гемореологических показателей (табл. 1) показало, что у детей со второй стадией болезни отмечались незначительные признаки анемии, вязкостный потенциал крови возрастал относительно нормы более чем в 2 раза, а вязкость плазмы в 1,3 раза. Активированное время рекальцификации было повышено на 9 сек. Время АДФ агрегации было снижено на 4 сек, ристомидин агрегации — на 3 сек. Фактор Виллебранда был выше показателей референтной группы в 2 раза. Концентрация фибриногена была повышена в 1,24 раза. Эти изменения говорили о прогрессировании патологического процесса за счет тромбоцитопатии, возрастания гиперагрегации, усиления адгезии и эндотелиоза.

Результаты исследования кровотока в медиальной огибающей артерии бедра у детей с болезнью Пертеса (36 пораженных ТБС) представлены в табл. 2. Оценивая

Таблица 1. Гемореологические показатели у детей с болезнью Пертеса

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$4,3 \pm 2,73$	$3,9 \pm 1,89$
Вязкостный потенциал: удельная вязкость крови (отн. ед)	$0,13 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04^*$
Удельная вязкость плазмы (отн. ед)	$1,6 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,1^*$
Активированное время рекальцификации, сек	$52,06 \pm 0,63$	$61,41 \pm 0,52^*$
АДФ агрегация тромбоцитов (сек)	$20,9 \pm 0,65$	$16,72 \pm 0,41^*$
Ристомидин агрегация (сек)	$19,17 \pm 0,48$	$16,12 \pm 0,65$
Фактор Виллебранда, %	$92,95 \pm 4,5$	$189,1 \pm 3,1^*$
Фибриноген крови (г/л)	$3,3 \pm 0,79$	$4,1 \pm 0,59$

Примечание.

* — статистически значимые различия с референтной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты доплеровского исследования а. circumflexa femoris medialis у детей с болезнью Пертеса

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
V _{max} , см в сек	54,0 ± 0,4	58,3 ± 0,4*
V _{min} , см в сек	17,2 ± 0,4	12,1 ± 0,4*
RI, ед.	0,68 ± 0,01	0,79 ± 0,01*
d, мм	1,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$);

V_{max} — максимальная линейная скорость кровотока (см в сек); V_{min} — минимальная линейная скорость кровотока (см в сек);

RI — индекс резистентности (ед.); d — диаметр сосуда (мм).

изменения показателей у детей со II стадией болезни Пертеса, нами было выявлено увеличение средних значений максимальной линейной скорости кровотока, при этом минимальная линейная скорость оказалась уменьшенной в 1,4 раза по сравнению с показателями референтной группы. Индекс резистентности (RI) также был выше в группе детей со второй стадией БП. Эти изменения указывали на повышение сопротивления в артерии за счет прогрессирующих периартритических изменений, которые приводили к сужению просвета артерии в 1,26 раза. Уменьшение величин минимальной линейной скорости кровотока косвенно указывало на снижение тонуса сосудистой стенки.

Результаты доплеровского исследования в медиальной огибающей вены бедра на стороне поражения у детей с болезнью Пертеса до оперативного лечения приведены в табл. 3. Во II стадии болезни отмечалось значительное изменение доплерографических характеристик кровотока. Средние значения максимальной линейной скорости снизились в 1,35 раза, минимальной — в 1,17 раза. Индекс резистентности также был снижен в среднем в 1,3 раза. Диаметр медиальной огибающей вены у места впадения ее в глубокую бедренную вену был увеличен в 1,22 раза.

Полученные данные подтверждают тот факт, что гемореологические изменения в области тазобедренных суставов играют одну из основных ролей в патогенезе болезни. Уменьшение артериального притока и венозного оттока с блоком микроциркуляции в пораженном суставе способствует развитию тканевой гипоксии с последующим остеонекрозом.

Детям с болезнью Пертеса исследуемой группы I проводилась коррекция нарушений гемостаза по предложенному нами методу с использованием надропарина кальция.

Мониторинг гемореологических показателей у детей обеих групп показал: у исследуемой группы I к 15 суткам отмечалось практически полное восстановление показателей коагулограммы (табл. 4).

Вязкостный потенциал крови и вязкость плазмы достигли показателей нормы, показатель активированного времени рекальцификации был ускорен. Данные показатели характеризовали нормальное состояние как внешнего и внутреннего пути коагуляционного гемостаза, так и конечного общего пути образования фибрина. Показатели АДФ-агрегации тромбоцитов, ристомидин агрегация и фактор Виллебранда были близки к нормальным значениям, что свиде-

Таблица 3. Результаты доплеровского исследования в в. circumflexa femoris medialis у детей с болезнью Пертеса до оперативного лечения

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
V _{max} , см в сек	22,3 ± 0,3	16,4 ± 0,3*
V _{min} , см в сек	14,7 ± 0,4	12,5 ± 0,7*
RI, ед.	0,34 ± 0,01	0,26 ± 0,01*
d, мм	2,2 ± 0,1	2,7 ± 0,2*

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$);

V_{max} — максимальная линейная скорость кровотока (см в сек); V_{min} — минимальная линейная скорость кровотока (см в сек);

RI — индекс резистентности (ед.); d — диаметр сосуда (мм).

Таблица 4. Гемореологические показатели у детей со II стадией болезни Пертеса на 15-е сутки послеоперационного периода

Показатели	Референтная группа (n = 16)	II стадия до лечения (n = 35)	Исследуемая группа I (n = 16)	Исследуемая группа II (n = 19)
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$4,3 \pm 2,73$	$3,9 \pm 1,89$	$3,7 \pm 0,9$	$4,1 \pm 2,41$
Вязкостный потенциал: удельная вязкость крови (отн. ед)	$0,13 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04^*$	$0,12 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,07^*$
Удельная вязкость плазмы (отн. ед)	$1,6 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,1^*$	$1,68 \pm 0,04$	$2,2 \pm 0,05^*$
Активированное время рекальцификации (сек)	$52,06 \pm 0,63$	$61,41 \pm 0,52^*$	$53,24 \pm 0,52$	$62,41 \pm 0,47^*$
АДФ агрегация тромбоцитов (сек)	$20,9 \pm 0,65$	$16,72 \pm 0,41^*$	$21,77 \pm 0,65$	$15,3 \pm 0,34^*$
Ристомин агрегация (сек)	$19,17 \pm 0,48$	$16,12 \pm 0,65$	$19,65 \pm 0,48$	$17,5 \pm 0,8^*$
Фактор Виллебранда, %	$92,95 \pm 4,5$	$189,1 \pm 3,1^*$	$99,84 \pm 1,67$	$154,7 \pm 6,3^*$
Фибриноген крови (г/л)	$3,3 \pm 0,79$	$4,1 \pm 0,59$	$3,6 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,45$

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$).

тельствовало о купировании эндотелиоза и снижении активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

У исследуемой группы I в результате проводимой коррекции удалось нормализовать показатели свертывающей системы крови уже к 15 дню лечения. При этом, дальнейшего проведения коррекции не требовалось в связи с отсутствием нарушений в системе гемостаза (табл. 4). У детей исследуемой группы II после проведения курса традиционной медикаментозной терапии сохранялись

значительные изменения гемостаза как к 15 сут, так и на 30 сут от начала исследования.

Таким образом, во второй стадии болезни Пертеса нами подтверждены значительные изменения гемостаза сопровождающиеся блоком микроциркуляции. На фоне разработанной нами медикаментозной коррекции гемостаза можно достичь уменьшения явлений ишемии костной ткани. Эти положительные изменения ускоряют репаративные процессы в пораженном эпифизе и свидетельствуют об abortивном течении патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусейнов А. Г. Ранняя диагностика и лечение болезни Пертеса с применением интенсификации кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 1994. 24 с.
2. Шарпарь В. Д. Особенности нейрососудистой архитектоники проксимального отдела бедра как основной этиологический фактор болезни Пертеса / Материалы Всероссийской науч.-практ. конференции детских ортопедов-травматологов. СПб., 1995. С. 183–184.
3. Brenig B. Analysis of blood clotting factor activities in canine Legg-Calve-Perthes' disease // J. Vet. Intern. Med. 1999. V. 13, № 6. P. 570–573.
4. Дольницкий О. В. Гамма-сцинтиграфическая оценка кровоснабжения тазобедренного сустава при болезни Пертеса // Ортопедия, травматология и протезирование. 1989. № 3. С. 49–51.
5. Бергалиев А. Н. Особенности состояния кровообращения и метаболизма костной ткани при болезни Легг-Кальве-Пертеса.: Матер. симп. детских ортопедов-травматологов в г. Ижевске. СПб., 1998. С. 152–154.
6. Беренштейн С. С. Состояние микроциркуляции при остеохондропатии головки бедренной кости у детей // Ортопедия, травматология и протезирование. 1993. № 4. С. 57.
7. Glueck C. J. Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease // J. Bone Joint Surg. 1996. V. 78. P. 3–13.
8. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд.: «Ньюдиамед», М., 2001. С. 283.
9. Селезнев С. А. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. Л: Медицина, 1976. С. 139–144.