

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПАЗИЕЙ*Лариса Викторовна Фирсова, Валерий Николаевич Стальмахович*(Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак;
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф.
В.В. Шпрах, кафедра детской хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Стальмахович)

Резюме. В статье представлены результаты обследования и лечения детей с гематомезенхимальной дисплазией, имеющих хирургическую патологию. Установлена высокая частота и нозологическая структура гематомезенхимальной дисплазии как фоновой патологии, с преобладанием ее недифференцированных вариантов. Прослежен характер взаимосвязи между клиническими проявлениями соединительнотканной дисплазии и формами нарушений в системе гемостаза – генетически обусловленными и приобретенными (вторичными) тромбофилиями. Предоставлены результаты сравнительного анализа течения интра- и послеоперационного периодов.

Ключевые слова: тромбофилия, гематомезенхимальная дисплазия, дети, хирургическая патология, оперативное вмешательство.

DIAGNOSIS OF THROMBOPHILIC DISORDERS IN CHILDREN WITH SURGICAL PATHOLOGY AND HEMATOMESENCHYMAL DYSPLASIA*L. V. Firsova, V. N. Stalmochovich*

(Irkutsk Regional Children's Hospital; Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. The results of investigation and treatment of children with hematomeseenchymal dysplasia and surgical pathology are presented in the paper. It has been shown the high prevalence of hematomeseenchymal dysplasia with predominance of it in non-differentiated forms. The correlation features of the clinical manifestation of hematomeseenchymal dysplasia and forms of disorders in hemostasis – original and acquired thrombophilias have been revealed. The results of comparative analysis of the course of intraoperative and postoperative periods have been presented.

Key words: thrombophilia, hematomeseenchymal dysplasia, children, surgical disorders, operative procedure.

Тромбофилия – предрасположенность организма к развитию тромбоза или внутрисосудистого свертывания крови вследствие нарушения регуляторных механизмов системы гемостаза или изменения свойств отдельных ее звеньев. К наследственным тромбофилиям относят патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы и генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания, аномалии (качественные и количественные) антитромбина III, протеинов С и S; повышенный уровень активности факторов свертывания VIII, Виллебранда (vWF), дефицит активности фактора XII; гипергомоцистеинемия [1,2,10]. Индивидуальные вариации основных факторов гемостаза на 40-75% определяются генетическими факторами [5,6]. Гомозиготные мутации или сочетание двух или более гетерозиготных полиморфизмов (мультигенная тромбофилия), приводят к развитию тромбозов в молодом возрасте и ассоциированы со склонностью к рецидивам [7,9]. В ряде аллельных полиморфизмов генов каждый в отдельности способен стать причиной острого территориального тромбоза или блокады терминального сосудистого русла микротромбами и фибрином [8]. Предрасположенность к развитию тромбоза может быть не только генетической, но и связанной с приобретенными нарушениями в механизмах гемостаза, либо обусловлена обеими причинами [4]. У больных с диспластическими синдромами выявлена склонность к рецидивирующим тромбозам, связанная с дефектами сосудистой стенки и снижением ее тромборезистентности [3]. Изучение системы гемостаза у таких больных позволило выявить у них нарушения и в других звеньях системы гемостаза, установив высокую частоту таких сочетаний. Наличие мезенхимальной дисплазии у больных с тромбофилиями увеличивает риск развития тромбозов в 2,2 раза [1,4]. Триггерными факторами развития тромботических осложнений являются: продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, хирургические операции высокой степени травматичности, катеризация центральных вен и длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными, антибактериальными препаратами, наличие аутоиммунных процессов в организме, а также дооперационная острая или локальная инфекция [4].

Цель настоящей работы: еще раз обратить внимание врачей на такую проблему, как тромбофилические осложнения

в различных операционных периодах и рассмотреть возможные пути ее решения.

Материалы и методы

За период, с 2004 по 2009 год, в Иркутской государственной областной детской клинической больнице обследовано 109 детей в возрасте от 3-х недель до 18 лет с гематомезенхимальной дисплазией (ГМД), имеющих как хирургическую патологию (ХП), так и патологию системы гемостаза. Больные разделены на две группы. В группу лечения (ГЛ) вошли 53 больных, с выявленными одновременно с ХП наличием дисплазии соединительной ткани (ДСТ), нарушениями в системе свертывания, которые получили коррекционное лечение по имеющимся гемостатическим нарушениям. В группу клинического сравнения (ГКС) вошли 56 больных, имевших в анамнезе интра- и послеоперационные осложнения, в связи с недиагностированными на предоперационном этапе гемостатическими проблемами. Распределение больных в группах по нозологическим формам было однородным. Различия между ГЛ и ГКС по полу, возрасту, степени диспластического синдрома, степени травматичности оперативного вмешательства не было статистически значимым, что позволяло считать их равноценными выборками. Степень выявляемости диспластических отклонений в органах и системах составила 100%. Диагноз дифференцированной ДСТ выставлен 29 детям, недифференцированной ДСТ – 80, из них элерсподобный фенотип имели 47 больных, марфаноподобный – 21, недифференцированный – 12 больных. Распределение по степени выраженности ДСТ проводилось по совокупности результатов осмотра и обследования, баллы определены с помощью Байесовского классификатора. Для решения поставленных в работе задач были использованы анамнестический, клинический, лабораторные, статистические методы исследования. При анамнестическом исследовании анализировались причины наследования ДСТ, течение беременности, родов матери, патология в системе гемостаза и соединительнотканые нарушения в семейном анамнезе. Обследовано 375 родственников первой линии родства с одинаковым соотношением обследованных по половому признаку.

Диспластические синдромы у детей диагностировали по результатам клинического обследования, УЗИ органов брюшной полости, мочевыводящих путей, эхокардиографии

и рентгенографии.

Из методов лабораторной диагностики патологии свертывания применяли унифицированные методы исследования коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. Для идентификации тромбофилий проведены исследования: определение активности антитромбина III, плазминогена, альфа-2-антиплазмина, факторов V, VII, VIII, IX, XII, vWF; скрининг нарушений в системе протеина C, определение плазменной активности протеинов C и S, содержание Д-димера, АПС-резистентность, определение содержания и активности vWF; определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта (или АПТВ с люпус-чувствительным кефалином), антител (IgG, IgM) к фосфолипидам, к нативной ДНК, антиядерных; определение генетических полиморфизмов: гена коагуляционного фактора V (F5 – полиморфизм с.1601G>A), гена протромбина (F2 – с. *97G>A), гена бета-цепи фибриногена (FGB – с. -467G>A и с. -156 G>T), гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – с.176T>C), гена интегрин альфа-2 (ITGA2 – с.759C>T), гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – VNTR с.1234_1272del39/ins39), гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – с.482C>G), F7, F13, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR – с.665 C>T), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR – с.1286A>C), гена метионинсинтазы (MTR – с.2756A>G), гена редуктазы метионинсинтазы (MTRR – с.66A>G), F7, F13, ассоциируемых с риском развития тромбофилии; уровень гомоцистеина в плазме крови. Для диагностики нарушений в конечном звене свертывания проводили ядовитые тесты (анцистроновый, эхитоксовый, лебетоксовый), определялась активность фактора XIII, активность альфа-2-антиплазмина, ингибитора тканевого плазминогена типа 1 (PAI-1), фактор XII-а зависимый фибринолиз. Тромбоцитарный гемостаз оценивали по индуцированной АДФ, адреналином, ристоминином, арахидоновой кислотой и коллагеном агрегации тромбоцитов.

Результаты и обсуждение

На 1 этапе исследования выявлены больные с ХП и ГМД. У каждого из них диагностированы 6 и более клинико-инструментальных признаков ДСТ, имела место полиорганность и полисистемность патологии. Проявления геморрагического диатеза с клиническими эквивалентами геморрагического синдрома в рамках синдрома ГМД определены у 109 (100%) больных с преобладанием кровоточивости по микроциркуляторному типу. На 2 месте по частоте встречался смешанный тип кровоточивости, на 3 – тромбоцитический синдром. На 2 этапе исследования проведено клинико-лабораторное обследование больных, на основании которого дети подразделены на нозологические группы. В первую группу вошли больные с геморрагическими проявлениями, как следствие имеющихся нарушений преимущественно в коагуляционном звене гемостаза, во вторую – больные с геморрагическим синдромом на фоне нарушения тромбоцитарного гемостаза, в третью – с тромбогенными вариантами ГМД. У детей ГЛ и ГКС, среди выявленных сдвигов в системе гемостаза, доминировали сочетанные нарушения в системе гемостаза: в ГЛ – у 27 больных, в ГКС – у 31 ребенка.

Для классификации тромбофилических нарушений у больных, имеющих отягощенный семейный анамнез по тромбоцитическим нарушениям, изменениям в показателях коагулограммы тромбогенного риска, исследована кровь на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови (генетических полиморфизмов и «нейтральных» мутаций). Результаты лабораторных тестов, включающих как генетические маркеры активации, так и тесты на выявление причин тромбофилии, представлены в таблице 1.

Манифестация заболевания в виде тромбозов зарегистрирована у 11 детей. Дебют тромбоза приходился в боль-

шинстве на возраст до 1 года – у 7 детей, в группе 12-15 лет зарегистрировано 2 случая тромбоза, в 4-7 лет – 1, 1-3 года – 1 случай.

На 3 этапе исследования проведен комплекс лечебных мероприятий для коррекции гемостатических нарушений у детей с ГМД различных нозологических групп в периоперационные периоды. Для оптимизации медикаментозной терапии нарушений свертывания крови у больных с ГМД применялся разработанный нами алгоритм, учитывающий: анамнез заболевания, тип кровоточивости, либо эпизоды тромбообразования, характер диагностированных сдвигов в лабораторных показателях, совместимость препаратов для коррекции нарушений гемостаза с лекарственными средствами для базисного и основного наркоза, антибиотикотерапией, необходимой в послеоперационном периоде, препаратами синдромальной терапии, а также взаимодействие препаратов для коррекции нарушений системы свертывания между собой. Проанализированные оперативные вмешательства у детей обеих групп – это операции на органах мочеполовой системы (50,9% детей ГЛ, 62,5% больных ГКС) и ортопедические операции (49% детей ГЛ, 37,5% больных ГКС). Более одной операции в течение жизни перенесли 20 детей ГЛ и 22 ребенка ГКС, более 2-х оперативных вмешательств 14 больных ГЛ и 12 больных ГКС. Более 3-х операций проведено 8 больным ГЛ и 6 детям ГКС. Проведен сравнительный статистический анализ по возникновению тромбоцитических осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсроченно диагностированным тромбоцитическим осложнениям в позднем послеоперационном периоде в группах ГЛ и ГКС. Доказана клиническая эффективность медикаментозной коррекции нарушений свертываемости у детей с ГМД в различных операционных периодах, которая проявилась в практическом отсутствии тромбоцитических осложнений.

Таким образом, ДСТ, как фоновая патология, при нарушениях свертывания часто регистрируется у детей с хирургическими заболеваниями и проявляется как дифференцированными, так и недифференцированными формами. На этапе первичной диагностики, при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, гемостатические

Таблица 1

Тромбофилические нарушения в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза

Тромбофилические нарушения	ГКС (n=56)		ГЛ (n=53)	
	абс.	%	абс.	%
Гомозиготные мутации PTG (с. 97G>A)	1	1,8	1	1,9
Гетерозиготные мутации PTG (с. 97G>A).	0	0	2	3,8
Гомозиготные мутации в гене PAI-I	3	5,4	3	5,7
Гомозиготные мутации генов MTHFR, MTR, MTRR с нормальным уровнем гомоцистеина	8	14,3	7	13,3
Гомозиготные мутации генов MTHFR, MTR, MTRR с гипергомоцистеинемией	1	1,8	1	1,9
Гомозиготные мутации в генах тромбоцитарного гликопротеина	2	3,6	0	0
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного гликопротеина	3	5,4	4	7,5
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена.	4	7,1	2	3,8
Гетерозиготные мутации гена интегрин альфа-2	2	3,6	3	5,7
Гетерозиготные мутации гена FGB (с. -467G>A)	1	1,8	2	3,8
Гомозиготные мутации гена FGB (с. -156 G>T)	1	1,8	0	0
Гетерозиготные мутации гена FGB (с. -156 G>T)	2	3,6	3	5,7
F5 - полиморфизм с.1601G>A, «мутация Лейдена»	1	1,8	0	0,0
Повышение уровня Д-димера более чем в 5 раз.	2	3,6	3	5,7
Дефицит протеинов C и S (количественный дефект)	4	7,1	4	7,5
Дефицит АТ III (количественный дефект).	2	3,6	4	7,5
Снижение активности плазминогена.	2	3,6	5	9,4
Гиперфибриногенемия.	2	3,6	4	7,5
Снижение уровня активности ф. XII.	8	14,3	5	9,4
Высокая активность ф. VIII и vWF.	3	5,4	2	3,8
Гиперагрегация и гиперактивация тромбоцитов	8	14,3	7	13,3

нарушения, такие как дисфункция тромбоцитов совместно с патологией конечного этапа свертывания, а также тромбофилические нарушения, зачастую не обнаруживаются и не верифицируются. При исследовании крови на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови у детей, имевших

тромбофилические нарушения в гемостазиограмме, являются гомозиготные и гетерозиготные мутации генетических полиморфизмов. Больные с тромбофилическими мутациями нуждаются в профилактической антитромботической терапии, если предполагается воздействие на них тех или иных заранее известных факторов риска, таких как продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, хирургические операции высокого риска, планируе-

мая катетеризация центральных вен, длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными препаратами, а также дооперационная острая или локальная инфекция. При мультигенных тромбофилических нарушениях риск развития тромбоэмболий возрастает в геометрической прогрессии, что всегда должно учитываться при диагностике и выборе метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтайский государственный медицинский университет. Гематологический научный центр РАМН, Алтайский филиал. Проблемы патологии системы гемостаза. – Барнаул, 2007. – С.51-53.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 285 с.
3. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Мамаев А.Н. и др. Влияние тиенопиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – Т. 23. №3. – С.
4. Васькова Е.С., Готов А.С., Иващенко Т.Э. Современные подходы к диагностике современных тромбофилий // Российский педиатрический журнал. – 2008. – №5. – С.48-53.
5. Долгов В.В., Свириг П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза – М.: Трида, 2005. – 277 с.

6. Калашикова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10 - метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика. – 2006. – №7. – С.27-29.
7. Папаян Л.П. Новые представления процесса свертывания крови // Трансфузиология. – 2004. – Т. 5. №1. – С.7-22.
8. De Lange M., Snieder H., Ariens R., et al. The genetics of haemostasis: a twin study // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P.101-105.
9. Hoppe C., Matsunaga A. Pediatric thrombosis // Pediatric Clin of North America. – 2002. – Vol. 49. – P.1257-1283.
10. Soria L., et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis // Blood. – 2000. – Vol. 95. №9. – P.2780-2785.

Информация об авторах: Фирсова Лариса Викторовна – врач-гематолог, 664022, Иркутск, Гагарина, 4, e-mail: meveto@mail.ru; Стальмахович Валерий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© МУНХЗУЛ СУХЭБАТОР, ЖАВ БАЛДАН, ЧИМЭДСУРЭН ОЧИР – 2012
УДК: 616

ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ МЕРТВОГО ПЛОДА

Сухэбатор Мунхзул¹, Балдан Жав¹, Очир Чимэдсүрэн²

(¹Монгольский государственный медицинский университет, Улан-Батор, Монголия, ректор – д.м.н., проф. Ц. Лхагвасүрэн, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – Б. Жав, ²Институт социального здоровья, директор – д.м.н., доц. О. Чимэдсүрэн)

Резюме. В Монголии проведено исследование «случай-контроль» и опрос 50 женщин, родивших живого младенца, и 50 женщин, родивших мертвый плод. Показано, что риск мертворождения увеличивали: возраст матери старше 35 лет (в 5 раз); курение или пассивное курение беременной женщины вследствие курения мужа (в 2 раза); неблагоприятные условия труда (в 3 раза); наличие туберкулеза или хронических заболеваний легких (в 4 раза); вагинальные инфекции (в 5 раз); преэклампсия (в 3 раза). Амниотические изменения (отек, изменение цвета, локальное воспаление, кальциноз) повышают риск рождения мертвого плода в 6 раз; наличие плацентарной недостаточности (острой и хронической), пороков развития плаценты – в 13,5 раза; изменения пуповины (обвивание, образование узлов, сдавление и пролапс) – в 6 раз. Назначение витаминных препаратов, железа и фолиевой кислоты снижало риск рождения мертвого плода на 73%.

Ключевые слова: мертворожденность, факторы риска, профилактика.

RISK FACTORS STILLBIRTH

S. Munhzul¹, B. Zhav¹, O. Chimedsuren²

(¹Mongolian State Medical University, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. In Mongolia, the study “a case-control” and a survey of 50 women who delivered a live baby, and 50 women who gave birth to a dead fetus has been conducted. It has been shown that increased risk of stillbirth depends on maternal age – older than 35-39 years (5 times), smoking or passive smoking of pregnant women due to smoking husband (2 times), heavy-load conditions (3 times), the presence of tuberculosis or chronic lung diseases (4 times), vaginal infections (5 times), preeclampsia (3 times). Amniotic changes (swelling, discoloration, local inflammation, calcification) 6 times increase the risk of stillbirth, 13.5 times – the presence of placental insufficiency (acute and chronic), malformations of the placenta, 6 times – the changes in umbilical cord (wrap, nodules, and compression and prolapsed). Prescribing vitamins, iron and folic acid reduced the risk of stillbirth by 73%.

Key words: stillbirth, risk factors, prevention.

Известно, что в последнее время на нашей планете ежегодно рождаются 3.2 млн мертвых плодов. Число мертворождений сравнительно выше в развивающихся, чем в развитых странах. В некоторых странах приходится до 100 случаев рождений мертвого плода на 1000 родов. В отчете Всемирной организации здравоохранения за 2004 год указывается, что на всех континентах общая рождаемость достигла 133136000

случаев, из которых 3027000 приходились на долю мертворождений. Исходя из чего, на 1000 случаев нормальных родов приходится 22 случая рождения мертвого плода. При этом, число мертворожденных было самым высоким в Азии. Здесь ежегодно регистрировалось 1923000 живых родов и 25 рождений мертвого плода на 1000 случаев нормальных родов. В развивающихся странах ежегодно регистрируется