

В.А. Дударев¹, Э.В. Портнягина¹, А.Г. Тимофеева^{2, 3}, И.В. Киргизов^{2, 3}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Нарушения в системе гемостаза при гидронефрозе у детей и пути медикаментозной коррекции

Контактная информация:

Дударев Вадим Александрович, доцент кафедры детской хирургии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета

Адрес: 660014, Красноярск, Инструментальная, д. 12, тел.: (392) 264-28-21

Статья поступила: 08.07.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

При гидронефрозе в результате дисплазии соединительной ткани развиваются нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся как геморрагические мезенхимальные дисплазии. В статье проведен анализ коагулограмм 63 детей дошкольного возраста с гидронефрозом почки в дошкольном возрасте. В работе рассматриваются методы диагностики гемостатических нарушений при умеренной и выраженной форме дисплазии почечной паренхимы и способы современной, адекватной медикаментозной коррекции данных расстройств. Данный метод делает прогноз болезни более предсказуемым и управляемым.

Ключевые слова: гидронефроз, мезенхимальная дисплазия, почки, дети.

У детей с геморрагической мезенхимальной дисплазией нередко имеется хирургическая патология, требующая оперативного вмешательства [1]. Однако вплоть до настоящего времени патогенез указанных состояний не всегда расшифровывается, а связывается преимущественно с наследственными дефектами в сосудистотромбоцитарном звене системы гемостаза. Следствием этого становится расстройство гемостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с проградентным течением.

Группа врожденных заболеваний соединительной ткани, связанных с недостаточным или аномальным развити-

ем коллагеновых структур, приводящих к неполноценности сосудистой стенки, связочного аппарата, клапанов сердца, скелета и других стромальных образований, часто сочетающихся с неполноценностью иммунитета и гемостаза, относится к геморрагической мезенхимальной дисплазии (ГМД) [2–5]. Нарушения в разных звеньях системы гемостаза при ГМД характеризуются не только сосудистыми и тромбоцитарными, но и коагуляционными сдвигами [6].

Исследование показателей системы гемостаза у детей с гидронефрозом имеет важное практическое значение не только для своевременного предупреждения возможных геморрагических и тромботических осложнений при проведении хирургической коррекции поро-

V.A. Dudarev¹, E.V. Portnyagina¹, A.G. Timofeeva^{2, 3}, I.V. Kirgizov^{2, 3}

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Hemostatic system disorders in children with hydronephrosis and ways of drug therapy

In hydronephrosis, dysplasia of connective tissue results in hemostatic system disorders manifesting themselves as hemorrhagic mesenchymal dysplasia. The article analyses the coagulograms of 63 children with renal hydronephrosis in pre-school age. The work reviews the methods of diagnosing hemostatic disorders in moderate and severe dysplasia of renal parenchyma and ways of modern adequate drug therapy for these conditions. This method makes a prognosis of the disease more predictable and manageable.

Key words: hydronephrosis, dysplasia, kidneys, children.

ка, но и для прогноза болезни и отдаленных результатов лечения.

Целью настоящего исследования явилось изучение нарушений гемостаза у детей с гидронефрозом.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базах детского хирургического стационара ГКБ № 20 Красноярска, НЦЗД РАМН с 2000 по 2009 гг. Обследовано 63 пациента с гидронефрозом. Средний возраст исследуемых детей составил $5,9 \pm 1,4$ лет. Показатели системы гемостаза изучены у больных гидронефрозом, которые были разделены на 2 группы. Группу сравнения составили 27 детей, которым не проводили коррекцию гемостаза; из них 12 детей с умеренной дисплазией почечной паренхимы и 15 — с выраженной. В исследуемую группу вошли 36 детей с коррекцией выявленных нарушений в системе гемостаза (17 детей — подгруппа 1а (с умеренной дисплазией), 19–16 (с выраженной дисплазией).

Контрольную группу составили условно здоровые дети без патологии почек ($n = 30$).

Исследование коагуляционного гемостаза проводили с помощью следующих тестов: каолинового времени рекальцификации плазмы (КВРП) по Hattersley в модификации З.С. Баркагана (2002); активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по Gaen и др.; тромбинового времени по Quic; тромбинового времени плазмы по Biggs и Haefarlane и концентрации фибриногена по Р.А. Рутбергу. Прямая активность АТ-III оценивалась по методике Abildard и др. в модификации К. М. Бишевского.

Функциональная активность тромбоцитов оценивали проведением следующих тестов: агрегацией тромбоцитов с АДФ по Born и др. с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранда определяли по Weiss и др. в модификации О. А. Цигулевой.

Для выявления внутрисосудистого свертывания крови и определения интенсивности фибринолиза при-

менялись следующие методики: определение внутреннего (XII-зависимого) фибринолиза по Г.Ф. Еремину, А.Г. Архипову; этанолового теста по Godal и др.; ортофенантролиновый тест по В.А. Елыкову и А.П. Момоту.

Дифференциальную диагностику дисфибриногемий проводили по следующим методикам: исследование системы гемостаза с применением коагулаза по З.С. Баркагану; лебетоксовый тест (с ядом гюрзы обыкновенной) (ЛЕТ); эхитоксовый тест (с ядом эфы многощупчатой) (ЭХТ).

Морфологические исследования почечной ткани проведены у 72 детей на 74 почках. Для изучения морфоархитектоники и морфометрии нами изучены фрагменты почечной ткани, полученные путем биопсии во время проведения оперативного вмешательства (72 почки), или препаратов при нефрэктомии (2 почки). Морфологическое исследование проводилось с использованием световой микроскопии при окраске препаратов гематоксилин-эозином при толщине срезов до 5 мкм.

В своей работе мы основывались на классификации дисплазии паренхимы почек, предложенной R. A. Risdon в модификации И. В. Казанской [3], в которой выделяется умеренная дисплазия (фокусы недостаточно развитой паренхимы, наличие фетальных клубочков, канальцев, аномальных сосудов, диспропорции тканевых элементов) и выраженная (обширные участки дисплазии с дезорганизацией почечной паренхимы и персистенцией эмбриофетальных структур, кисты, склероз).

Все полученные данные обработаны статистически с вычислением среднего арифметического, ошибки среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, коэффициента корреляции, ошибки достоверности коэффициента корреляции.

Результаты обследования. Как видно из табл. 1, у больных с умеренной формой дисплазии в группе сравнения и исследуемой группе отмечается повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до $12,1 \pm 1,5$ мг% ($p < 0,001$; N — $1,75 \pm 0,2$ мг%), что

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у детей с гидронефрозом при умеренной форме дисплазии почечной паренхимы

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Умеренная форма дисплазии до лечения ($n = 29$)	Исследуемая группа (1а) после лечения ($n = 17$)
АКТ, МА %	$97 \pm 2,1$	$93 \pm 1,1$	$97,1 \pm 1,3$
АЧТВ, с	$39 \pm 1,6$	$34,5 \pm 1,2$	$38,8 \pm 1,4^{**}$
ПИ, %	$98,5 \pm 2,2$	$90,5 \pm 1,1^*$	$97,5 \pm 1,6^{**}$
ТВ, с	$14,2 \pm 0,2$	$15,3 \pm 0,2$	$14,3 \pm 0,3$
Эхитоксовое время, с	$26,9 \pm 1,1$	$34,0 \pm 0,6^*$	$27,2 \pm 0,8^{**}$
Лебетоксовое время, с	$28,5 \pm 0,9$	$28,6 \pm 0,4$	$28,1 \pm 0,5$
КВП, с	$57 \pm 2,2$	$60,1 \pm 2,0$	$57,2 \pm 1,7$
ОФТ, мг%	$1,75 \pm 0,5$	$12,1 \pm 1,5^*$	$1,95 \pm 0,7$
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,2$	$4,69 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,4^{**}$
Тромбоциты, $\times 10^9$ л	243 ± 21	$249 \pm 19,9$	$247 \pm 20,1$
СА тромбоцитов с АДФ	$44 \pm 3,1$	$41,7 \pm 3,5$	$45 \pm 2,4$
АТ-III, %	$100,8 \pm 1,3$	$106,1 \pm 2,4$	$103,6 \pm 1,2$
XIIa-ЗФ, мин	$9,6 \pm 0,25$	$39 \pm 3,7^*$	$9,8 \pm 0,35^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой до лечения.

указывало на наличие тромбинемии. Внешний механизм свертывания крови, оцениваемый по протромбиновому времени (ПВ) с расчетом протромбинового индекса (ПИ), показал, что активность факторов протромбинового комплекса умеренно снижена с контролем $90,5 \pm 1,6\%$ ($N = 98,5 \pm 2,2\%$). Конечный этап свертывания не различался с контролем — $15,3 \pm 0,2$ с ($N = 14,2 \pm 0,2$ с). Однако результаты эхитоксового теста были достоверно увеличены по сравнению с контролем — $34,0 \pm 0,6$ с ($p < 0,05$; $N = 26,9 \pm 1,1$ с). Показатели лебетоксового времени укладывались в норму — $29,4 \pm 1,1$ с ($N = 28,5 \pm 0,9$ с). Концентрация фибриногена в плазме у детей в 1,56 раза превышала нормативные показатели, что характеризовало высокую активность воспалительного процесса — $4,69 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,01$; $N = 3,0 \pm 0,2$ г/л). Количество тромбоцитов было в норме. При изучении фибринолитической активности крови у больных: фибринолиз угнетен в 4 раза и составил $39 \pm 3,7$ мин ($p < 0,001$; $N = 9,6 \pm 0,25$ мин). При сопоставлении клинических и лабораторных данных в анамнезе больных установлены частые атаки пиелонефрита. Выявлены лейкоцитурия (в общем анализе мочи — лейкоциты в большом количестве, по Нечипоренко — 35–40 тыс.), в анализе крови — умеренный лейкоцитоз (до 9×10^9 /л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

У пациентов выявлено легкое снижение активности протромбинового комплекса (по ПИ), характеризующее наличие легкого дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, X факторов). Это подтверждалось и удлинением эхитоксового времени — свидетеля легкого дефицита II фактора свертывания (протромбина) при нормальном конечном этапе свертывания — фибринообразовании. У всех детей данной группы отмечалось угнетение фибринолитической активности крови, при этом степень угнетения у пациентов с признаками воспалительных изменений была более выражена (в 4 раза), чем больных с признаками легкого дефицита протромбина. Это связано с участием плазмина не только в его

потреблении при обеспечении адекватной микроциркуляции, но и его использовании в процессах воспаления. Показатели АЧТВ, КВП, АКТ, степень агрегации тромбоцитов с АДФ, гепарин-кофакторная активность АТ-III у детей соответствовали нормативным.

Исследование коагуляционного звена гемостаза у 34 детей с выраженной формой дисплазии в группе сравнения и исследуемой группе выявило достоверно значимую хронометрическую гипокоагуляцию в следующих тестах: снижение на 13% максимальной активности в АКТ до $85 \pm 2,2\%$, удлинение КВП до $67 \pm 2,4$ с, снижение ПИ до $87,0 \pm 2,1\%$ (табл. 2).

Отмечено так же легкое удлинение конечного этапа свертывания по тромбиновому времени (ТВ) $18 \pm 0,2$ с. Показатель эхитоксового теста был удлинён до $43,5 \pm 0,4$ с.

Остальные показатели, отражающие активность факторов свертывания, не выявили достоверных различий с контролем. Показатель АЧТВ составил $44,4 \pm 1,2$ с, лебетоксовое время — $30,0 \pm 0,6$ с.

Концентрация фибриногена не отличалась от нормы $3,2 \pm 0,2$ г/л, уровень РФМК по ОФТ составил $4,33 \pm 0,5$ мг%.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у детей данной группы количество тромбоцитов соответствовало норме $258 \pm 22,7 \times 10^9$ л. Выявлено значительное снижение первичной СА тромбоцитов стимулированных АДФ — до $29,14 \pm 3,2\%$ ($N = 44 \pm 3,1\%$), что в 1,51 раза ниже физиологической нормы и соответствовало тромбоцитопатии.

Отмечалась депрессия Хагеман-зависимого лизиса до $23,11 \pm 3,9$ мин, при нормальной активности физиологического антикоагулянта АТ-III — $97 \pm 3,2\%$.

Анализ полученных результатов показал, что у детей с выраженной формой дисплазии имело место комбинированное нарушение коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, проявившееся сочетанием тромбоцитопатии с низкой АДФ-агрегацией тромбоцитов и нарушением

Таблица 2. Состояние системы гемостаза у детей с выраженной формой дисплазии почечной паренхимы

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Группа с выраженной формой дисплазии (n = 34)	Исследуемая группа (16) (n = 19)
АКТ, МА %	$97 \pm 2,1$	$85 \pm 2,2^*$	$95 \pm 1,7^{**}$
АЧТВ, с	$39 \pm 1,6$	$47,4 \pm 1,2^*$	$39,4 \pm 1,7^{**}$
ПИ, %	$98,5 \pm 2,2$	$82,0 \pm 2,1^*$	$93,5 \pm 1,9^{**}$
ТВ, с	$14,2 \pm 0,2$	$18 \pm 0,2^*$	$14 \pm 0,1^{**}$
Эхитоксовое время, с	$26,9 \pm 1,1$	$43,5 \pm 0,4^*$	$27,1 \pm 0,3^{**}$
Лебетоксовое время, с	$28,5 \pm 0,9$	$30,0 \pm 0,6$	$29,3 \pm 0,5$
КВП, с	$57 \pm 2,2$	$69 \pm 2,4^*$	$58 \pm 1,2^{**}$
ОФТ, мг%	$1,75 \pm 0,5$	$4,33 \pm 0,1^*$	
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$
Тромбоциты, $\times 10^9$ л	243 ± 21	$258 \pm 22,7$	$248 \pm 21,2$
СА тромбоцитов с АДФ	$44 \pm 3,1$	$29,14 \pm 3,2^*$	$42,84 \pm 3,3^{**}$
АТ-III, %	$100,8 \pm 1,3$	$97 \pm 3,2$	$100,8 \pm 1,3$
XIIa-3Ф, мин	$9,6 \pm 0,25$	$23,11 \pm 3,9^*$	$10,1 \pm 1,8^{**}$

конечного этапа свертывания (по эхитоксовому тесту и ТВ), удлинением КВП, ПВ.

Удлинение конечного этапа свертывания в вышеперечисленных методиках при нормальных показателях ОФТ, нормальной концентрации фибриногена тракуются современными исследователями как нарушение процесса эффективной полимеризационной активности мономеров фибрина или дисфибриногенемия — аномалия фибриногена, связанная с нарушением отщепления от последнего фибринопептида А.

Нами выявлено, что дети, имевшие дисплазию мочевыделительной системы (несиндромный вариант мезенхимальной дисплазии с нарушением структуры коллагена), страдали геморрагической мезенхимальной дисплазией; это подтверждалось и клинически. При проведении оперативного лечения у этих детей отмечалась склонность к кровоточивости по микроциркуляторному типу в 70% случаях, замедление заживления послеоперационной раны ($13,3 \pm 1,1$ день).

С учетом этого коррекцию нарушений гемостаза, включавшей ряд особенностей, проводили в зависимости от степени выраженности диспластических изменений почечной ткани. Больные с данной патологией нуждаются в профилактических мероприятиях кровотечений вплоть до оперативного лечения. С умеренными признаками мезенхимальной дисплазии в исследуемой группе (1а) назначали: Викасол 1% — по 1,0 мл 1 раз в сут в/м, Контрикал — в дозе 1,4 Атр Ед/кг с введением в 2 приема в/в.

В группе больных с выраженными признаками мезенхимальной дисплазии в исследуемой группе (1б) мы проводили следующую профилактику кровоточивости в пред- и послеоперационном периоде: Викасол при МНО $< 1,3$; препарат НовоСэвен; Контрикал в/в в дозе 1,4 Атр Ед/кг с введением в 2 приема; Дицинон по 2,0 мл 1 раз в сут в/м; свежемороженая плазма с заместительной целью по 100–150 мл 1 раз в день.

После проведенной коррекции нарушений гемостаза в группе детей с гидронефрозом при умеренной форме дисплазии почечной паренхимы в исследуемой группе (1а) выявлено улучшение показателей протромбинового комплекса по сравнению с контролем $97,9 \pm 1,6\%$

($N = 98,5 \pm 2,2\%$). Конечный этап свертывания не различался с контролем — $14,3 \pm 0,2$ с ($N = 14,2 \pm 0,2$ с). Результаты эхитоксового теста были в пределах нормы — $27,0 \pm 0,6$ с ($N = 26,9 \pm 1,1$ с). Показатели лебетоксового времени укладывались в норму — $28,9 \pm 1,1$ с ($N = 28,5 \pm 0,9$ с).

Концентрация фибриногена в плазме у детей была в пределах нормативных показателей — $3,19 \pm 0,2$ г/л ($N = 3,0 \pm 0,2$ г/л). Количество тромбоцитов — в норме. При изучении фибринолитической активности крови у больных фибринолиз составил $9,9 \pm 0,33$ мин ($p < 0,001$; $N = 9,6 \pm 0,25$ мин).

При выраженной форме дисплазии в исследуемой группе (1б) выявлена нормализация следующих показателей: в тесте АКТ — до $95 \pm 1,7$, удлинение КВП — до $58 \pm 1,2$ с, снижение ПИ — до $93,0 \pm 1,6\%$.

Отмечено также легкое удлинение конечного этапа свертывания по ТВ — $14 \pm 0,1$ с. Показатель эхитоксового теста был удлинён до $27,1 \pm 0,3$ с.

Концентрация фибриногена не отличалась от нормы — $3,2 \pm 0,2$ г/л, уровень РФМК по ОФТ составил $1,93 \pm 0,6$ мг%.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у детей данной группы количество тромбоцитов соответствовало норме — $248 \pm 21,2 \times 10^9$ л. Выявлена нормализация первичной СА тромбоцитов стимулированных АДФ — до $42,84 \pm 3,3\%$ ($N = 44 \pm 3,1\%$), Хагеман-зависимого лизиса — до $10,1 \pm 1,8$ мин при нормальной активности физиологического антикоагулянта АТ-III — $100 \pm 2,9\%$.

Заключение

Таким образом, динамический контроль системы гемостаза до операции у детей с гидронефрозом должен быть обязательным, что позволяет выявлять пациентов с риском развития осложнений и своевременно вносить необходимые коррективы в лечение. Использование в клинике предложенного нами способа профилактики нарушений гемостаза при гидронефрозе позволило полностью избежать риска развития кровотечений и других осложнений во всех случаях как до, так и в послеоперационном периоде по сравнению с группой сравнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007; 2: 26–29.
2. Баркаган З.С. Диагностика нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях с геморрагическим синдромом. Лабораторная диагностика / Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Клиническая биохимия. Коагулология. — М., 1985. — С. 183–184.
3. Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии // Гематология и трансфузиология. — 2005; 5: 35–40.
4. Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Конечный этап свертывания крови: физиологические аспекты, патофизиология нарушений эффективного функционирования (обзор литературы) // Гематология и трансфузиология. — 2006; 1: 36–41.
5. Суворова А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2000. — 38 с.
6. Doolittle R.E. Structural aspects of the fibrinogen to fibrin conversion // Adv. Protein. Chem. Ed. C.B. Anfinsen, J.T. Edsall, F.M. Richards. — NY & London: Acad. Press. — 1983; 27: 1–109.