

© Я. В. Панютина,
Н. Ю. Наточина, Л. П. Папаян

Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

Резюме. При нефротическом синдроме происходят изменения биохимического и агрегатного состава крови, которые приводят к сдвигу баланса гемостаза в сторону гиперкоагуляции. В данном исследовании определены лабораторные критерии, указывающие на повышенный риск развития тромбоза сосудов, и сформулированы показания к назначению антитромботической терапии при НСМИ у детей.

Ключевые слова: нефротический синдром; гемостаз; антитромботическая терапия.

ОБОСНОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) — липоидный нефроз — патология, преобладающая в структуре нефротического синдрома у детей раннего и дошкольного возраста. Одним из тяжелых осложнений этого заболевания является тромбоз и встречается в 3–11 % случаев нефротического синдрома [8, 13]. Развитие тромботических осложнений у детей с НСМИ связывают со степенью выраженности гипоальбуминемии, гиповолемии, гиперлипидемии, активации факторов свертывания крови, дефицита естественных антикоагулянтов, гиперфибриногенемии, повышения адгезивно-агрегационной функции форменных элементов крови [3, 4, 5, 8, 16, 17].

Многими авторами отмечено повышение агрегационной способности тромбоцитов у больных с НСМИ и усиление агрегации при росте уровня холестерина и выраженности гипоальбуминемии. Активация пластинок происходит в результате биохимических сдвигов в обмене белков и липидов крови [4, 10]. Подтвержден протромботический эффект глюкокортикоидов — усиление активности тромбоцитов у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию [4].

Известно, что дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С и его ко-фактора протеина S) является одной из основных причин тяжелых тромботических осложнений [1]. Поскольку молекулярная масса основных антикоагулянтов сопоставима с молекулярной массой альбумина, предполагают, что при нефротическом синдроме эти протеины теряются с мочой [16]. Антитромбинурия и дефицит антитромбина в крови отмечены у пациентов в активный период НСМИ [4, 5]. Результаты исследований уровня естественных антикоагулянтов в крови крайне противоречивы [9, 17, 18]. В гематологической практике для диагностики тромбоза используется определение в крови уровня D-димера [1, 2, 6]. Сведения о результатах исследований D-димера у детей с НСМИ практически отсутствуют [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить характер нарушений в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, изучить состояние естественных антикоагулянтов и оценить прогностическое значение этих изменений на развитие тромботических осложнений у детей с НСМИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 105 детей в возрасте от десяти месяцев до 18 лет с диагнозом нефротический синдром с минимальными изменениями. Обследование проводилось в 2004–2007 годах, на базе 1 педиатрического (нефрологического отделения) СПбГПМА.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена проводилось методом определения внутрисосудистой активации тромбоцитов по А. С. Шитиковой — подсчет числа активных форм тромбоцитов и агрегатов тромбоцитов в плазме крови. Для оценки системы гемостаза

УДК: 616.61-008.6-053.2

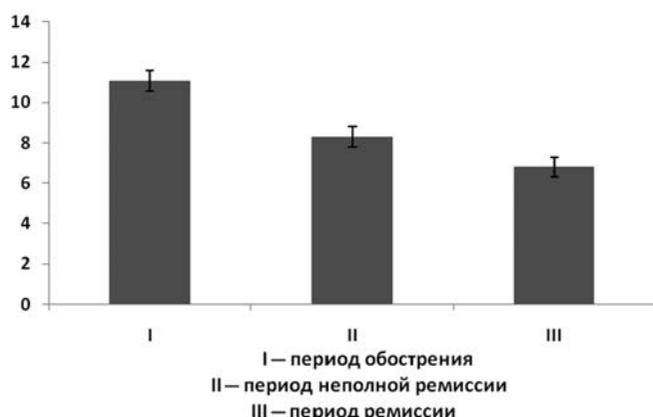


Рис. 1. Внутрисосудистая активация тромбоцитов в различные периоды нефротического синдрома с минимальными изменениями

использовали общепринятые скрининговые методы (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПИ), уровень фибриногена и тромбиновое время), а также дополнительно проводилось определение активности антитромбина и протеина С, уровня D-димера с использованием реактивов Roche и Behring на коагулометре ACL-200.

Пациенты с нефротическим синдромом с минимальными изменениями обследовались в определенные периоды заболевания:

- 1 группа — 84 пациента (из 105) больные в активном периоде заболевания с отеками, с протеинурией более 1г/м²/сутки, имеющие выраженные биохимические нарушения (гипоальбуминемия менее 25 г/л, гиперхолестеринемия, гиперβ-липопротеидемия);
- 2 группа — (94 из 105) пациенты на третий день отсутствия протеинурии и отеков, при сохранявшихся биохимических нарушениях (гипоальбуминемия менее 35 г/л, гиперхолестеринемия, гиперβ-липопротеидемия) (далее используется термин «неполная ремиссия»);
- 3 группа — (11 из 105 пациентов) дети в период стойкой клинико-лабораторной ремиссии (5,3±0,8 лет), с отсутствием признаков НС, не получающие преднизолонотерапию (далее используется термин «стойкая ремиссия»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наибольшие изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза определялись в активном периоде НСМИ. Выявлено достоверное повышение активации тромбоцитов. При наступлении неполной ремиссии отмечалась тенденция к нормализации показателя, а в период полной ремиссии

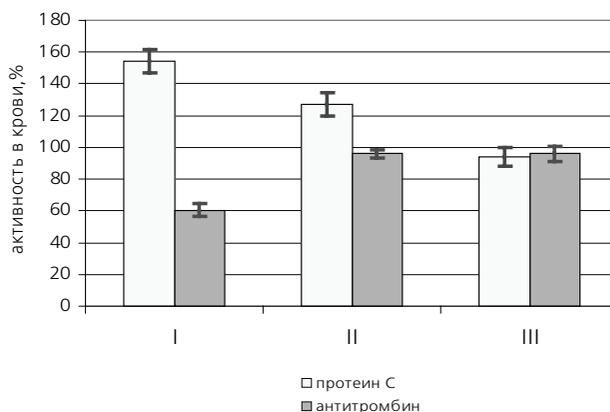


Рис. 2. Активность естественных антикоагулянтов крови больных НСМИ в различные периоды заболевания. I — активный период; II — неполная ремиссия; III — стойкая ремиссия

уровень агрегатов тромбоцитов соответствовал норме (рис. 1).

Чем тяжелее степень гипоальбуминемии, тем больше число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты клеток ($r=-0,5$; $p<0,05$).

Активность антитромбина в активный период НСМИ достоверно снижалась ($60,6\pm 3,9\%$), а уже в период неполной ремиссии восстанавливалась до уровня ($96,2\pm 2,6\%$), характерного для стойкой ремиссии ($96,3\pm 4,8\%$; $p<0,01$) (рис. 2). Активность протеина С, наоборот, достоверно повышалась в активном периоде ($154,1\pm 7,5\%$). В период неполной ремиссии активность протеина С снижалась, но оставалась достоверно повышенной, и возвращалась к норме только в период стойкой ремиссии. Если в активном периоде заболевания снижение активности антитромбина сопровождалось повышением активности протеина С, то в период неполной ремиссии столь явного соответствия не обнаружено.

Поскольку основной причиной нарушения гемокоагуляционных показателей является основное заболевание, важно оценить зависимость активности естественных антикоагулянтов от степени гипоальбуминемии. Выявлена высокая корреляция между снижением активности антитромбина и степенью гипоальбуминемии ($r=0,5$; $p<0,005$), что подтверждает известный факт утраты данного антикоагулянта при протеинурии (рис. 3). Дополнительным свидетельством этого является достоверная корреляция ($r=-0,4$; $p<0,01$) между активностью антитромбина и суточной протеинурией у больных НСМИ.

В связи с тем, что степень снижения активности антитромбина зависит от гипоальбуминемии, можно ожидать, что его активность будет характе-

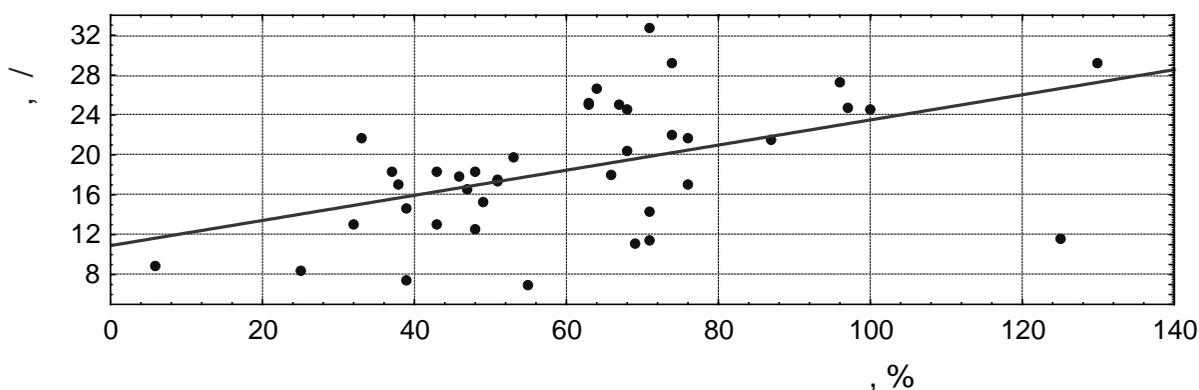


Рис. 3. Соотношение активности антитромбина с уровнем альбумина в крови больных НСМИ в активный период ($r=0,5$; $p<0,005$)

ризовать также и степень гиповолемических нарушений. Полученные корреляции между активностью антитромбина и показателями фибриногена ($r=-0,6$; $p<0,005$), холестерина ($r=-0,5$; $p<0,01$) и β -липопротеидов ($r=-0,5$; $p<0,03$) подтвердили наше предположение.

Одним из лабораторных признаков развивающегося тромботического осложнения является изменение уровня D-димера. Уровень D-димера исследован нами у 12 больных в активный период НСМИ до начала терапии антикоагулянтами при уровне альбумина менее 20 г/л. Обнаружено повышение уровня D-димера (от 1000 до 3000 нг/мл, при норме до 500 нг/мл) у 11 больных с НСМИ. При этом отмечено, чем ниже определялась активность антитромбина и выше концентрация фибриногена, тем выше поднимался уровень D-димера ($r=-0,5$; $p<0,005$ и $r=0,6$; $p<0,01$ соответственно).

В нашей работе показано, что повышение активности тромбоцитов и снижение активности антитромбина характеризует выраженность сдвига баланса гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Значение активности антитромбина менее 80% является рекомендацией для проведения антикоагулянтной терапии. Поскольку степень снижения активности антитромбина коррелирует с выраженностью биохимических нарушений, важно определить уровень ряда биохимических показателей при активности антитромбина в интервале от 80% до 30%. Этому условию соответствовали альбумин составил — $18,0 \pm 1,1$ г/л; холестерин — $9,7 \pm 0,5$ ммоль/л; β -липопротеиды — $113,2 \pm 5,8$ ед; фибриноген — $6,6 \pm 0,3$ г/л. Данные показатели можно рассматривать в качестве показаний к проведению противотромботической профилактики антиагрегантами и антикоагулянтами в активный период нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе выявлены маркеры гиперкоагуляции, характерные для активного периода нефротического синдрома с минимальными изменениями.

Выбор данных показателей связан с тем, что при обследовании наших пациентов мы не получили достоверных и значимых изменений по стандартным показателям исследования гемостаза: число тромбоцитов, время свертывания крови, скрининговая коагулограмма (АПТВ, ПИ, ТВ).

Для оценки функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза мы использовали определение внутрисосудистой активации тромбоцитов. Этот метод позволяет подсчитать количество активированных и интактных кровяных пластинок и определить количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Это относительно недорогой и очень информативный метод выявления повышенной внутрисосудистой активности тромбоцитов в плазме крови. Его удобно использовать и для диагностики состояния гиперкоагуляции и для подбора оптимальной дозы антиагрегантного препарата.

Выявлено достоверное повышение активности тромбоцитов в острый период нефротического синдрома с минимальными изменениями, а также зависимость роста количества агрегатов от степени тяжести нефротического синдрома.

При исследовании состояния естественных антикоагулянтов было выявлено значимое снижение активности антитромбина в активный период нефротического синдрома. Важно отметить, что степень снижения активности антитромбина зависит от тяжести гиповолемии, а также от повышения уровня фибриногена и холестерина. Это подтверждает предположение, что снижение уровня антитромбина в плазме крови может характеризовать степень гиповолемических нарушений. Эти резуль-

таты соответствуют исследованиям других авторов [3, 19]. Поскольку выраженность дефицита антитромбина будет влиять на тактику антитромботической терапии, представляется необходимым включить этот параметр в схему обследования больных с НСМИ. В нашей работе показано, что снижение активности антитромбина характеризует тяжесть гиперкоагуляционных нарушений, а значение менее 80% является рекомендацией для проведения антикоагулянтной терапии. Поскольку степень снижения активности антитромбина коррелирует с выраженностью биохимических нарушений, важно определить уровень ряда биохимических показателей при активности антитромбина в интервале от 80% до 30%, которые в дальнейшем послужат ориентирами для назначения противотромботической профилактики. При уровне антитромбина менее 30% нельзя проводить монотерапию гепарином. Одновременно с гепарином необходимо назначать заместительные препараты, содержащие антитромбин [1, 2].

Интересно, что активность протеина С оставалась высокой независимо от тяжести заболевания. Возможно, данное увеличение активности антикоагулянтного белка носит компенсаторный характер [9, 14, 15, 18]. Поскольку активация протеина С реализуется только на интактном эндотелии [11], по результатам настоящего исследования можно предположить, что высокая активность протеина С косвенно подтверждает наличие большого количества неповрежденного эндотелия, что характерно для НСМИ, в отличие от других вариантов нефротического синдрома.

Таким образом, в настоящей работе исследовано состояние системы гемостаза в различные периоды нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Установлены критерии, позволяющие оценить степень гемокоагуляционных нарушений и прогнозировать риск развития тромботических осложнений. Определены наиболее информативные показатели нарушений сосудисто-тромбоцитарного (внутрисосудистая активация тромбоцитов) и гемокоагуляционного звеньев гемостаза (активность антитромбина, уровень D-димера в крови) для назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при НСМИ у детей.

Гипоальбуминемия менее 20 г/л, активность антитромбина менее 80%, уровень D-димера более 1000 нг/мл, концентрация фибриногена более 6,6 г/л и повышение показателей ВАТ у детей с НСМИ являются показанием к назначению антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики, продолжительностью не менее 14 дней.

При активности антитромбина менее 40% у детей с НСМИ наряду с терапией гепарином целесоо-

бразно введение инфузионных препаратов, содержащих антитромбин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии — М.: Ньюдиамед, 2000. — 17 с.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза — М.: Ньюдиамед, 2001. — 27 с.
3. Накабанда А. Р. Клиническое значение антитромбинов у детей с гломерулонефритом: Автореф. дис... к. м. н. — Л., 1984. — 11 с.
4. Наточина Н. Ю. Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис... к. м. н. — Санкт-Петербург, 2000. — 9 с.
5. Панютин Я. В. Нарушения гемокоагуляционного звена гемостаза у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями: Автореф. дис... к. м. н. — Санкт-Петербург, 2007. — 15 с.
6. Папаян Л. П. D-димер в клинической практике // Пособие для врачей. — М., 2002. — С. 4–10.
7. Савенкова Н. Д. Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинкоморфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 1996.
8. Савенкова Н. Д., Папаян А. В. Нефротический синдром в практике педиатра — СПб.: Эскулап, 1999. — 114 с.
9. Citak A., Emre S., Sirin A. Hemostatic problems and thromboembolic complication in nephrotic children // *Pediatr Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 138–142.
10. Deguchi F., Tomura S., Yoshigawa N., Takeuchi J. Intraglomerular deposition of coagulation-fibrinolysis factors and platelet membrane antigen in various glomerular diseases // *Nephron.* — 1989. — Vol. 51. — P. 377–383.
11. Esmon C. T., Gu J-M., Xu J. et al. Regulation and function of the protein C anticoagulant pathway // *Haematologica.* — 1999. — Vol. 84. — P. 363–368.
12. Huang J., Yang J., Ding J. Pulmonary embolism associated with nephritic syndrome in children: a preliminary report of 8 cases // *Chin med J (Engl).* — 2000. — Vol. 113. — N 3. — P. 251–253.
13. Loirat C., Hurtaud-Roux M.F., Schlegel N., et al. Thromboembolic complication in the nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol.* — 1992. — Vol. 6. — N 5. — P. 67.
14. Özkayin N., Mir S., Kavakli K. Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein-C activity // *Int. urol. Nephrol.* — 2004. — Vol. 36. — P. 599–603.

15. *Pabinger-Fasching I., Lechner K., Niessner H., Schmidt P., Balzar E.* High levels of protein C in nephrotic syndrom // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1985. – Vol. 53. – P.5–7.
16. *Sagripanti A., Barsotti G.* Hypercoagulability Intra-glomerular Coagulation, and Thromboembolism in Nephrotic Syndrome // *Nefron*. – 1995. – Vol. 70. – P.271–281.
17. *Saxena R., Batra V. V., Singh N. D.* Prothrombotic factors in nephrotic syndrome // *Indian J Pathol Microbiol*. – 2000. – Vol. 43. – N3. – P. 319–23.
18. *Wyględowska G., Grygalewicz J., Matuszewska E.* Natural coagulation inhibitors; antithrombin III, protein C, protein S in children with hypercoagulation due to nephrotic syndrome // *Med Wieku Rozwoj*. – 2001. – Vol. 5. – N4. – P.377–88.
19. *Yalcinkaya F.* Haemostatic parameters in childhood nephritic syndrome. (Is there any difference in protein C levels between steroid sensitive and resistant groups?) // *Int Urol Nephrol*. – 1995. – Vol. 27. – N5. – P.643–647.

EXPLANATION OF ANTITHROMBOTIC THERAPY WITH HEMOSTATIC DISORDERS IN THE CASE OF NEPHROTIC SYNDROME WITH MINIMUM CHANGES IN CHILDREN

Panyutina Ya. V., Natochina N. Yu., Papayan L. P.

◆ **Resume:** In the case of nephrotic syndrome there are changes of biochemical and modular structure of blood which lead to shift of balance of a hemostasis towards hypercoagulation. In the given research the laboratory criteria specifying in raised risk of development of a thrombosis of vessels are defined, and indications to appointment tactics antithrombotic preparations are formulated at nephrotic syndrome in children.

◆ **Key words:** nephrotic syndrome; hemostasis; antithrombotic therapy.

◆ Информация об авторах

Панютин Яна Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии.
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: spb@gpma.ru

Натокина Наталья Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии.
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: spb@gpma.ru

Папаян Людмила Петровна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией свертывания крови.
Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии.
Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16.
E-mail: spb@gpma.ru

Panyutina Yana Viktorovna – candidate of medical science.
Department of faculty pediatric.
Saint-Petersburg State Medical Academy.
Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.
E-mail: spb@gpma.ru

Natochina Natal'ya Yur'evna – candidate of medical science.
Department of faculty pediatric.
Saint-Petersburg State Medical Academy.
Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.
E-mail: spb@gpma.ru

Papayan Lyudmila Petrovna – doctor of medical science, professor.
Head of laboratory of blood coagulation.
Russian Research Institute of Haematology and Transfusion.
Saint-Petersburg State Medical Academy.
2 Sovetskaya street, 16, Saint-Petersburg.
E-mail: spb@gpma.ru