

с серебряным или антибактериальным покрытием, в сроки 10–14 дней.

Заключение

Накопленный опыт свидетельствует о том, что применяемая нами методика внутренней уретротомии и соблюдение вышеуказанных критериев отбора позволяют достичь 80%-ной эффективности «первичной» операции и 95%-ной эффективности эндоскопического лечения стриктур мочеиспускательного канала при долговременном наблюдении за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринев А. В. Эндоскопическое хирургическое лечение стриктур мочеиспускательного канала: Дис. канд. мед. наук. – М., 1987.
2. Симонов В. Я. Трансуретральная электрорезекция при заболеваниях предстательной железы, мочевого пузыря и уретры: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1982. – 32 с.
3. Becker H., Miller J., Noske H. et al. Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993 // *Urologia Internationalis*. – 1995. – V. 55, № 3. – P. 150–153.
4. Chiari R., Funke P., Fluchter S. Interne urethrotomie und katheterverweilzeit: Langzeitergebnisse // *Aktuelle Urol.* – 1978. – Bd., № 6. – P. 327–329.

5. Heyns C., Steenkamp J., De Kock M. et al. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? // *J. urology*. – 1999. – V. 161, № 5. – P. 1583–1589.

6. Hsiao K., Baez-Trinidad L., Lendvay T. et al. Direct vision urethrotomy of pediatric urethral strictures: analysis of 50 patients // *J. urology*. – 2003. – V. 170, № 3. – P. 952.

7. Ishigooka M., Tomaru M., Hashimoto M. et al. Recurrence of urethral stricture after single internal urethrotomy. *Inter // Urol. nephrol.* – 1995. – V. 27, № 1. – P. 101–106.

8. Rey R., Fernandez-Gomez J., Martin A. et al. Long-term results of endoscopic urethrotomy // *Arch. esp. urol.* – 1995. – V. 48, № 10. – P. 1027–1034.

9. Tazi H., Quali M., Lihorfi M. et al. Endoscopic realignment of posttraumatic rupture of posterior urethra // *Prog. urol.* – 2003. – V. 13, № 6. – P. 1345–1350.

10. Yang B., Lu E., Guan W. et al. Endourethral surgery for 46 cases of the complicated urethrostenosis and urethratresia // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2006. – V. 12, № 2. – P. 151–153.

11. Zango B., Kambou T., Sanou A. Internal endoscopic urethrotomy for urethral stricture at the hospital of Bobo-Dioulasso: feasibility of the technique in precarious situations and short term results // *Bull. soc. pathol. exot.* – 2003. – V. 96, № 2. – P. 92–95.

Поступила 05.10.2010

Б. И. КУЗНИК, Л. П. МАЛЕЖИК, Н. И. КАРПОВА

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Кафедра нормальной физиологии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»,
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. +79144610932. E-mail: natanata10@yandex.ru

Обследовано 60 детей с ОРВИ. Определялись показатели гемостаза и клеточные коагрегаты. Выявлено увеличение содержания лимфоцитарно-тромбоцитарных, эритроцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-лейкоцитарных коагрегатов и наличие гиперкоагуляции в крови.

Ключевые слова: ОРВИ, гемостаз, лимфоцитарно-тромбоцитарные, эритроцитарно-тромбоцитарные, эритроцитарно-лейкоцитарные коагрегаты.

B. I. KUZNIK, L. P. MALEZHNIK, N. I. KARPOVA

HAEMOSTASIS AND RHEOLOGICAL FEATURES OF BLOOD IN CHILDREN WITH PALINDROMIC ARI

Department normal physiology Chita state medical academy,
Russia, 672090, Chita, Gorkogo st., 39a, tel. +79144610932. E-mail: natanata10@yandex.ru

Children 60 with palindromic ARI are examined. Cell-cell aggregation and haemostatic function of blood are determined. Hypercoagulation of blood, elevation of lymphocyte-platelet, erythrocyte-leukocyte and erythrocyte-platelet aggregates' number is found.

Key words: ARI, haemostatic, lymphocyte-platelet, erythrocyte-leukocyte and erythrocyte-platelet aggregates.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями у детей. При этом частые вирусные инфекции обуславливают в дальнейшем высокую вероятность возникновения хронической патологии. Причиной тому являются

персистирующие вирусные агенты, поддерживающие воспалительный процесс и приводящие к иммуносупрессии, что облегчает проникновение бактерий в организм и приводит в конечном итоге к формированию осложнений [11, 14]. В основе снижения противоин-

фекционной резистентности детей лежат изменения не только иммунной системы, но и гемостаза, так как обе системы функционально тесно взаимосвязаны [16, 17]. Однако у детей, часто болеющих ОРВИ, состояние свёртывающей системы крови изучено явно недостаточно. Более того, совершенно не исследовано, как в процессе развития ОРВИ осуществляется взаимодействие между отдельными форменными элементами (эритроцитами, лейкоцитами и тромбоцитами), играющее далеко не последнюю роль в нарушениях микроциркуляции крови и трофики тканей.

Целью настоящего исследования явилось изучение гемостатической активности крови, а также взаимодействия форменных элементов между собой у детей, часто болеющих ОРВИ.

Материалы и методы

Обследовано 60 детей от года до 8 лет, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями. Из числа обследуемых у 4 был грипп (6,6%), у 26 – парагрипп (43,3%), у 5 – аденовирусная инфекция (8,3%), у 4 детей был диагностирован респираторно-синцитиальный вирус (6,8%). У остальных детей – 21 (35%) – этиология ОРВИ осталась нерасшифрованной. Контрольную группу составили 25 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Определялись следующие показатели коагуляционного гемостаза: время рекальцификации бедной тромбоцитами плазмы, активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО, концентрация фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). Активность фибринолиза оценивалась по скорости растворения эуглобулиновой фракции плазмы, свёрнутой хлоридом кальция. Все используемые методы исследования системы гемостаза приведены в современном руководстве [1] и не нуждаются в детальном описании. Изучение экспрессии тканевого фактора форменными элементами крови определяли по методу Santucci et al. [28]. Число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) подсчитывали по методу Ю. А. Витковского и соавт. [8]. Характер и интенсивность взаимодействия лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов оценивали в мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе. Подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли число лейкоцитов (из 200 клеток), присоединивших к себе эритроциты (лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты, или ЛЭА). При этом за ЛЭА принимали ассоциации, состоящие из 2 и более эритроцитов, контактировавших с центрально расположенным лейкоцитом.

В этих же мазках считали число тромбоцитарно-эритроцитарных агрегатов (ТЭА). При этом подсчитывалось 200 тромбоцитов и высчитывалось число тромбоцитов, присоединивших к себе эритроциты.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета статистических программ «Microsoft Excel». Статистический анализ данных включал оценку достоверности отличий сравниваемых величин по t-критерию Стьюдента (P). Исследуемые параметры приведены в виде средних величин со стандартным отклонением (M±SD). Различия между группами считались достоверными при значении показателей не менее чем p<0,05. Достоверность отличий представлена в таблице в виде «*».

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что при рецидиве ОРВИ у часто болеющих детей в крови возникает гиперкоагуляция. Об этом свидетельствуют укорочение времени рекальцификации и АЧТВ, увеличение концентрации фибриногена и РФМК (табл. 1). У детей с рецидивами ОРВИ оказался угнетенным фибринолиз.

Одной из основных причин развития гиперкоагуляции при вирусной инфекции является активация клеток, принимающих участие во врожденном и адаптивном иммунитете [6]. В частности, моноциты и макрофаги при стимуляции пирогеналом экспрессируют тканевый фактор [24], который инициирует образование протромбиназы по внешнему пути [23, 27]. Аналогичной функцией, по всей видимости, обладают нейтрофилы [26], а возможно, и тромбоциты [18, 25].

Проведенные нами исследования показали, что при стимуляции пирогеналом клетки крови больных детей быстрее, чем контрольные (от здоровых детей), ускоряют время свертывания крови, что может явиться одной из причин возникновения гиперкоагуляции в кровотоке. Избыточное образование фибрина, обусловленное гиперкоагуляцией, создает проблемы в транскапиллярном обмене, нарушает микроциркуляцию и ухудшает реологические свойства крови.

В кровотоке в норме встречаются единичные агрегаты, которые формируются «старыми» клетками с измененной мембраной и экспрессией адгезивных молекул. Однако при патологии: анемии [9], гипертонии [10], инфекционном эндокардите [19], ургентных состояниях [2, 3] – количество клеточных коопераций значительно увеличивается.

В физиологических условиях лимфоциты здоровых детей способны образовывать агрегаты с тромбоцитами

Таблица 1

Показатели коагулограммы у детей часто болеющих ОРВИ (M±SD)

Показатель	Контроль (n=25)	Больные ОРВИ (60)
Время рекальцификации (сек.)	110,0±3,6	87,8±4,9*
АЧТВ (сек.)	32,6±0,2	30,3±0,9*
МНО	1±0,01	1,3±0,2
Фибриноген (г/л)	3,0±0,3	4,2±0,4*
Фибринолиз эуглобулиновый (мин)	211,3±5,3	257,2±13,2*
РФМК (мг/%)	3,38±0,02	6,2±1,1*
Время рекальцификации стимулированной пирогеналом плазмы (сек.)	101,0±9,2	77,7±5,6*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

**Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у детей,
часто болеющих ОРВИ (M±SD)**

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные ОРВИ (n=60)
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,8±0,3	8,5±0,6*
Лимфоциты (%)	46,9±2,9	31±2,6*
Лимфоциты (абс.)	2745,6±227,3	2230±269
ЛТА (%)	14,0±0,9	21,9±2,5*
Лимфоциты, участвующие в адгезии (абс.)	384,3±32	492,4±80,4

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

**Содержание лейкоцитарно-эритроцитарных (ЛЭА)
и тромбоцитарно-эритроцитарных (ТЭА) ауторозеток в крови детей,
часто болеющих ОРВИ (M±SD)**

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные ОРВИ (n=60)
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,8±0,3	8,5±0,6*
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,4±0,04	4,1±0,1
Нейтрофилы (%)	49,2±3,2	60,1±3,1*
Моноциты (%)	2,5±0,3	5,8±0,8*
Нейтрофилы (абс.)	2906,7±277,8	4618,1±440,6*
Моноциты (абс.)	144,4±18,5	490,2±74,6*
ЛЭА (%)	5,3±0,6	24,9±2,9*
ЛЭА, образованные нейтрофилами (%)	63,3±3,6	88,6±2,5
ЛЭА, образованные моноцитами (%)	37,4±3,4	12,4±2,2
ЛЭА с экзоцитарным лизисом (%)	65±3,2	68±3,1
ТЭА (%)	5,0±0,4	32,1±2,8*
ТЭА с экзоцитарным лизисом (%)	70±3,5	100±4*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

(ЛТА). Их адгезия в норме составляет 14±0,7% от общего числа лимфоцитов (табл. 2). В то же время при ОРВИ количество ЛТА увеличивалось до 21,9±2,5%. Нарастание ЛТА свидетельствует об активации как лимфоцитов, так и тромбоцитов и является косвенным показателем состояния иммунитета и гемостаза у этих больных. Следует отметить, что общее количество лейкоцитов у обследуемых детей увеличивалось, а абсолютное и относительное содержание лимфоцитов уменьшалось. Несмотря на это, число лимфоцитов, участвующих в адгезии, у больных детей резко возросло.

В последние годы активно изучаются межклеточные взаимодействия между лейкоцитами, эритроцитами и тромбоцитами и их значение в патологических процессах, протекающих в организме [2, 3].

При обследовании здоровых детей в крови число лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов (ЛЭА) составляло 5,3±0,6% (табл. 3). У детей, страдающих респираторной вирусной инфекцией, количество ЛЭА увеличивалось до 24,9±2,9%. Установлено, что ЛЭА формируют все без исключения виды лейкоцитов, однако наиболее активными в этом отношении являются моноциты и нейтрофилы, число которых у больных детей оказалось увеличенным. В наших исследованиях преобладали агрегаты, образованные нейтрофилами

(у здоровых детей – 63,3±3,6%, у больных – 88,6±2,5%). Меньшее число агрегатов формируется моноцитами (у здоровых детей – 37,4±3,4%, у больных – 12,4±2,2%). Появление ЛЭА сопровождается деструкцией эритроцитов (рис. 1), что обусловлено цитотоксическими свойствами лейкоцитов [3].

Эритроциты вступают во взаимодействие не только с лейкоцитами, но и с тромбоцитами (ТЭА). В норме подобные коагрегаты встречаются в 5±0,4%. При ОРВИ количество ТЭА увеличивается до 32,1±2,8%. При этом во всех без исключения агрегатах выявляется экзоцитарный лизис эритроцитов (рис. 2).

Таким образом, при ОРВИ развивается гиперкоагуляция, тормозится фибринолиз и увеличивается взаимодействие форменных элементов между собой, в результате чего нарастает содержание ЛЭА и ТЭА. Разумеется, такие агрегаты, имеющие довольно большие размеры, способны воздействовать на реологические свойства крови и приводить к нарушению микроциркуляции.

В возникновении клеточных коопераций важная роль отводится фибрину [20], а также структурным изменениям мембраны клеток с экспрессией на их поверхности адгезивных молекул [2, 20]. В норме у здоровых детей адгезивность лейкоцитов выражена относительно слабо, но при патологии, а в данном

случае при вирусной инфекции, значительно усиливается.

Известно, что ЛТА образуют преимущественно Т-хелперы (CD4+) и натуральные киллеры (CD16+). Взаимоотношения лимфоцитов и тромбоцитов осуществляются посредством адгезивных молекул [7]. Регулируется этот процесс цитокинами и индукторами агрегации тромбоцитов [15]. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия является важным механизмом, обеспечивающим миграцию лимфоцитов в зону повреждения, а следовательно, воспаления и развития там иммунных и репаративных реакций. Поскольку в образовании лимфоцитарно-тромбоцитарных ассоциаций принимают участие активированные клетки, то, несомненно, ЛТА отражает функциональное со-

стояние двух систем – иммунитета и гемостаза. В наших исследованиях ЛТА увеличивалась практически в два раза.

Как мы уже указывали, тромбоциты образуют клеточные кооперации не только с лимфоцитами, но и с эритроцитами. Возникновение ТЭА сопровождается активацией тромбоцитов. При этом кровяные пластинки выделяют литические ферменты, вызывающие лизис эритроцитов с выделением прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза [17, 19], что является одним из факторов, приводящих к развитию гиперкоагуляции и торможению фибринолиза у детей, часто болеющих ОРВИ. Усилению гиперкоагуляции и торможению фибринолиза у таких детей также способствуют и сами активированные тромбоциты [17,

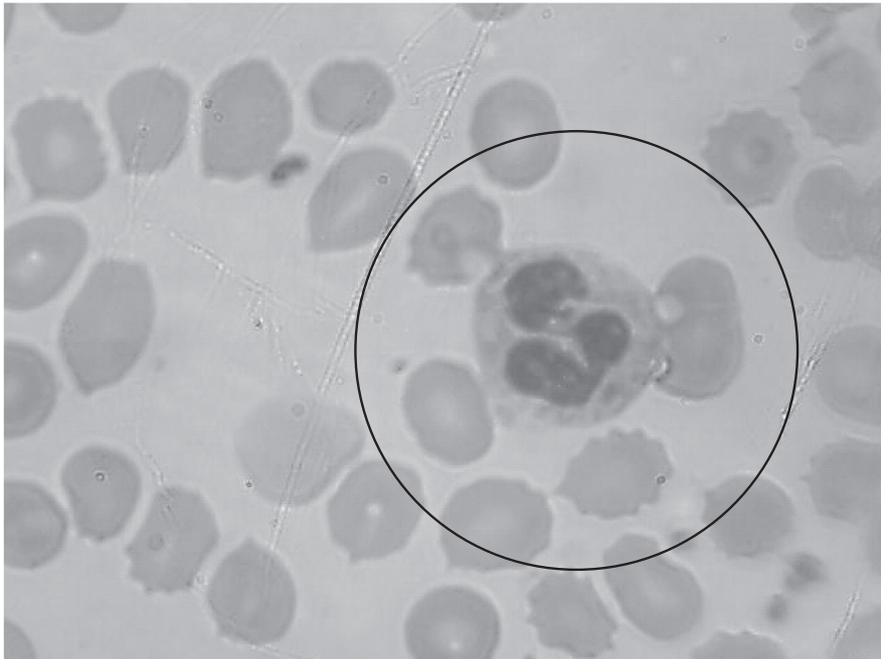


Рис. 1. Ауторозетка (нейтрофил+эритроцит) с лизисом эритроцитов

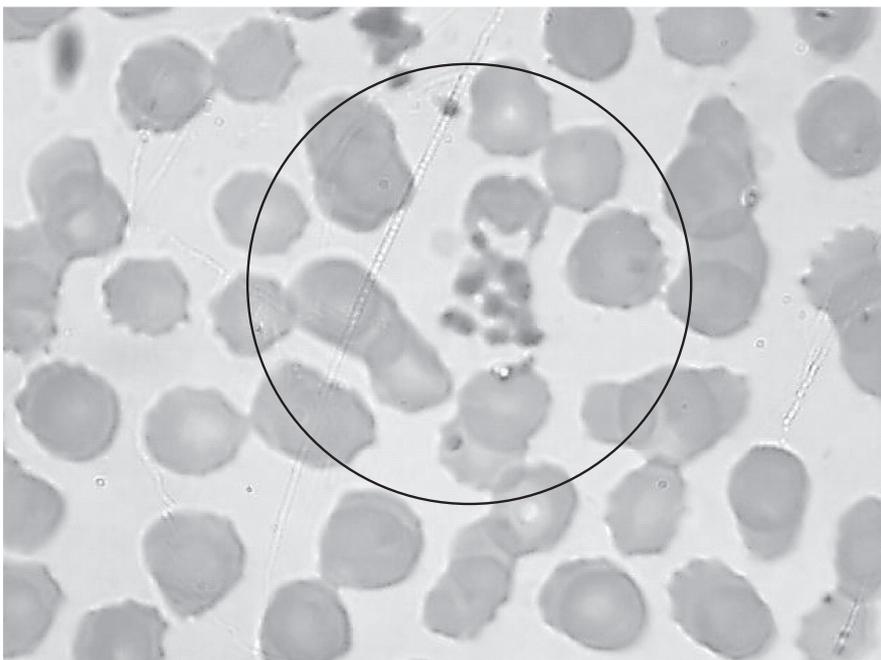


Рис. 2. Ауторозетка (тромбоциты+эритроцит)

19, 21, 22]. Наконец, депрессия фибринолиза может быть обусловлена истощением тканевого активатора плазминогена, расходуемого на растворение фибриновых сгустков, а также тромбинемией и в связи с этим усилением деятельности ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином и получившего наименование TAFI (от английских слов thrombin-activatable fibrinolytic inhibitor) [13, 19].

Известно, что адгезивные свойства тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов индуцирует эндотоксинемия [20], что подтверждается нашими исследованиями. У детей, часто болеющих ОРВИ, число ТЭА оказалось в 6 раз, а ЛЭА – в 4 раза больше, чем у здоровых. Большинство ЛЭА (65%) и все без исключения ТЭА сопровождаются экзоцитарным лизисом эритроцитов. Интенсивный гемолиз, осуществляемый активированными лейкоцитами, является свидетельством увеличения их цитотоксичности [2], что действительно наблюдается при респираторно-вирусной патологии. Мы считаем, что выявленная нами способность клеток крови при ОРВИ образовывать друг с другом агрегаты является патогенетическим звеном развития заболевания. В результате вирусной или бактериальной (при осложнении) стимуляции полиморфно-ядерных лейкоцитов разворачиваются реакции местного иммунитета. При этом клетки, принимающие участие в воспалении (лимфоциты, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты) активируются и участвуют в противовирусной защите. Однако эта реакция имеет две стороны медали. Образование коагратов с экспрессией тканевого фактора и выделением эритроцитарных прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза приводит не только к гиперкоагуляции, но и к усилению постоянного внутрисосудистого свёртывания крови [4, 5, 12, 13, 16]. Более того, образованные клеточные ассоциации затрудняют продвижение крови через капилляры, что нарушает трансапиллярный обмен. Возникшая гипоксия в тканях осложняет регенерацию и способствует длительному восстановительному периоду при вирусном поражении верхних дыхательных путей и органов носоглотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2008. – С. 72–91.
2. Бельченко Д. И. Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция / Д. И. Бельченко, А. В. Есипова, Е. Л. Кривошеина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 53–57.
3. Бельченко Д. И. Исследования ауторозеткообразования в циркулирующей крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 1993. – № 3. – С. 58–62.
4. Бокарев И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова // Медицинское информационное агентство. – 2009. – С. 512.
5. Бышевский А. Ш. О непрерывном осуществлении процесса свертывания крови // Гематология и трансфузиология. – 1984. – № 7. – С. 36–40.
6. Витковский Ю. А. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и ДВС-синдром / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1. – С. 15–28.
7. Витковский Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – № 5–6. – С. 745–753.

8. Витковский Ю. А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35–37.
9. Волкова О. В. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови при экспериментальных острых постгеморрагической и гемолитической анемиях / О. В. Волкова, Д. И. Бельченко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1994. – № 2. – С. 10–12.
10. Волков В. С. Динамика ауторозеткообразования в периферической крови у больных гипертонической болезнью на фоне лечения / В. С. Волков, Л. Н. Коричкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (7). – С. 10–12.
11. Железникова Г. Ф. Варианты иммуногенеза острых инфекций у детей / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахов. – СПб: изд-во «Фолиант», 2007. – 256 с.
12. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
13. Зубаиров Д. М. Роль микровезикул в гемостазе – новое направление в изучении патофизиологии гемостаза / Д. М. Зубаиров, Л. Д. Зубаирова // Вестник гематологии. – 2005. – № 2. – С. 15–20.
14. Ключников С. О. Часто болеющие дети: Лекции по педиатрии / С. О. Ключников, В. Б. Болдырев, Е. А. Кантимирова. – 2005. – Т. 5. – С. 250–267.
15. К патогенезу нарушений микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца / В. С. Волков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 58–60.
16. Кузник Б. И. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая защитная система организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков // Успехи современной биологии. – 1981. – № 2. – С. 243–260.
17. Кузник Б. И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б. И. Кузник, Н. В. Васильев, Н. Н. Цыбиков. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
18. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-типография, 2010. – 832 с.
19. Кузник Б. И. Лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения у детей, страдающих инфекционным эндокардитом / Б. И. Кузник, А. Б. Долина, Т. М. Вишнякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 3. – С. 31–38.
20. Тихомирова И. А. Физиологическая роль и механизмы объединения эритроцитов в агрегаты / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев // Российский физиологический журнал. – 2007. – № 12. – С. 1382–1393.
21. Шумикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб, 2000. – 225 с.
22. Шумикова А. С. Тромбоцитопатии врожденные и приобретенные. – СПб, 2008. – 384 с.
23. Engelman B. E., Luther T., Miller J. Intravascular tissue factor pathway – a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel // Thromb. haemost. – 2003. – Vol. 89, № 1. – P. 3–9.
24. Osterud B. Tissue factor and its role in Hemostasis and thrombosis. Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. – 2008. – Приложение № 6. – С. 3–6.
25. Li N., Hu H., Linqvist M. et al. Platelet-leukocyte cross talk in whole blood // Thromb. vasc. biol. – 2000. – V. 20, № 12. – P. 2702–2708.
26. Nakamura S., Imamura T., Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes! // J. thrombosis and haemostasis. – 2004. – V. 2, № 2. – P. 214–217.
27. Sandset P. M., Abildgaard U. Tissue factor pathway inhibitor revisited // Thromb. haemost. – 2004. – Vol. 2, № 12. – P. 2242–2243.
28. Santucci R. A., Erlich J., Labriola J., et al. Measurement of tissue factor activity in whole blood // Thrombosis and haemostasis. – 2000. – Vol. 83. – P. 445–454.