

Л.В. Фирсова¹, В.Н. Стальмахович^{1, 2}

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ Иркутская государственная областная детская клиническая больница (Иркутск)² Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

В статье представлены результаты обследования 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. Предоставлены результаты сравнительного анализа течения интра- и послеоперационного периодов.

Ключевые слова: гематомезенхимальная дисплазия, соединительнотканная дисплазия, дети, хирургическая патология, оперативное вмешательство

COMPARATIVE ANALYSIS OF INTRA- AND POSTOPERATIVE PERIODS IN CHILDREN WITH HEMATOMESENCHIMAL DYSPLASIA AND SURGICAL DISORDERS

L.V. Firsova¹, V.N. Stalmakhovich^{1, 2}¹ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk² Irkutsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Irkutsk

The article presents the results of investigation of children with hematomeseenchimal dysplasia and surgical disorders. High frequency and nosologic structure of hematomeseenchimal dysplasia as a background pathology with prevalence of its undifferentiated variants. A character of interaction between clinical manifestations of connective tissue dysplasia and forms of disorders in the system of hemostasis. The results of comparative analysis of course of intra- and postoperative periods are presented.

Key words: hematomeseenchimal dysplasia, connective tissue dysplasia, children, surgical pathology, surgery

На современном этапе развития общества и медицины дисплазии соединительных тканей (ДСТ) являются одной из самых актуальных и малоизученных проблем. Многочисленные факты свидетельствуют о том, что лица, имеющие признаки ДСТ — это больные, имеющие сочетанную хирургическую патологию (ХП) и, зачастую, сочетанные нарушения гемостаза [2, 3, 6, 7, 8]. У детей с гематомезенхимальной дисплазией (ГМД) часто имеется ХП: деформации грудной клетки, патология позвоночника и конечностей, врожденные пороки развития легких с возникновением ателектазов и рецидивирующего пневмоторакса, врожденные пороки сердца, развития брюшной стенки, патология мочеполовой системы, офтальмопатии, патология ЛОР-органов, склонность к формированию псевдоопухолевых образований, мегаколон, долихосигма, которая требует оперативного вмешательства [1, 4, 5, 9, 10]. Все вышесказанное послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику лечебных мероприятий для коррекции гемостазиологических нарушений на фоне мезенхимальной дисплазии (МД) при предоперационной подготовке в интраоперационном периоде и на послеоперационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2009 гг. в ИГОДКБ было обследовано 211 детей в возрасте от 3 недель до

18 лет с ДСТ, имеющих как ХП, так и патологию системы гемостаза. Все дети родились и проживали в Иркутской области. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу лечения (ГЛ) вошли 155 пациентов, у которых были выявлены одновременно с ХП наличие ДСТ, нарушения в системе свертывания и которые получили коррекционное лечение по имеющимся нарушениям. Эта группа была разделена на две подгруппы: ГЛ1 — 53 ребенка, получившие предоперационную, интраоперационную и послеоперационную терапию нарушений системы гемостаза, и 102 пациента без оперативных вмешательств, получившие профилактическое лечение нарушений свертывания. Во вторую группу — клинического сравнения (ГКС) — вошли 56 больных, имевших в анамнезе интра- и послеоперационные осложнения в связи с недиагностированными на предоперационном этапе нарушениями системы свертывания. Распределение пациентов в группах по нозологическим формам было однородным. Различия между ГЛ1 и ГКС по полу, возрасту, степени диспластического синдрома, степени травматичности оперативного вмешательства не было статистически значимым ($p > 0,1$). Это позволило считать их равноценными выборками.

Степень выявляемости диспластических отклонений в органах и системах составила 100 %. Патологические изменения встречались в виде

сочетания 3 и более признаков МД: замедления заживления ран, мышечной гипотонии, патологии клапанного аппарата сердца, тенденции к гиперэластичности кожи, ангиоэктазии, гипермобильности шарнирных суставов мелкого и среднего калибра, слабости связочного и капсульного аппарата, что приводило к развитию у них спланхоптоза 2 и более локализаций, скелетных аномалий, задержки физического развития, соединительнотканых микроаномалий, офтальмопатии, диспластических изменений в других органах. Так, патология мочевыводящей системы почек часто была выражена сочетанием диспластических изменений с пороками развития (удвоение лоханок, дистопия и др.). Диагноз дифференцированной ДСТ (ДДСТ) выставлен 38 пациентам, недифференцированной ДСТ (НДСТ) — 173. Распределение по степени выраженности ДСТ проведено по совокупности результатов осмотра и обследования, баллы определены с помощью Байесовского классификатора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления геморрагического диатеза с клиническими эквивалентами геморрагического синдрома в рамках синдрома ГМД были определены у 211 больных (100 %). Наиболее частыми и постоянными клиническими проявлениями были рецидивирующие носовые кровотечения, геморрагический кожный синдром в виде экхимозов, гематом и петехиальной сыпи, маточные кровотечения на фоне менструации, кровотечения после травматических эпизодов, экстракции и смены зубов, первичные послеоперационные кровотечения. У всех обследованных детей с проявлениями ДСТ среди прочих выявленных сдвигов в системе гемостаза доминировали сочетанные нарушения в системе гемостаза. Пациенты были разделены на три группы по преобладающим нарушениям в гемостазиограмме. Первая группа — это дети с геморрагическими проявлениями различной локализации и различной степенью выраженности как следствие имеющихся нарушений преимущественно в коагуляционном звене гемостаза и конечном этапе свертывания, вторая — больные с геморрагическим синдромом на фоне нарушения тромбоцитарного гемостаза, третья — пациенты с тромбогенными вариантами ГМД.

Снижение активности и/или содержания vWF у 15 детей выявлено ГКС, у 13 — ГЛ1, у 23 — ГЛ2. У 26 пациентов диагностирован умеренный дефицит vWF в плазме крови с одновременным нарушением процесса полимеризации фибриномономеров. Болезнь Виллебранда выставлена 20 детям. У части пациентов (в 59,8 % случаев от общего количества патологии гемостаза с нарушением vWF) документирован синдром Виллебранда плазменного типа, характеризовавшийся умеренным снижением активности vWF (в пределах 25 — 52 % от нормы), тромбоцитопатией с нарушением агрегации преимущественно на ристомидин. У 19,7 % детей встречался синдром Виллебранда тромбо-

цитарного типа, при котором тромбоцитопатия с выраженной гипоагрегацией на ристомидин протекала на фоне нормальной или субнормальной активности vWF.

Среди пациентов с врожденными коагулопатиями, протекающими в рамках МД, диагноз гемофилия выставлен 13 мальчикам, которые имели в совокупности с основными нарушениями коагуляционного звена гемостаза нарушения агрегации и адгезии тромбоцитов, дефицит фактора Виллебранда, те или иные нарушения конечного этапа свертывания. У 79 детей с ГМД клинически и лабораторно были диагностированы следующие коагулопатии: изолированный дефицит активности (ДА) ф. IX различной степени тяжести (от 30 до 65 %) выявлен у 18 детей, ДА ф. XI — у 14; ДА ф. X — у 6; ДА ф. XIII — у 6; ДА ф. VIII — у 3; ДА ф. V — у 3; ДА ф. VII — у 1 пациента. В нашем исследовании проведен анализ распределения сочетанных дефицитов (СД) факторов. СД активности двух факторов ф. VIII и ф. IX выявлен у 14 больных; ф. IX и vWF — у 5; ф. VIII и vWF — у 2; ф. IX и ф. XII — у 2; ф. VIII и ф. XI — у 1; СД ф. V и ф. VIII, протекающий бессимптомно, обнаружен у 1 ребенка. СД трех факторов: ф. VIII, ф. IX и vWF — у 8 пациентов; ф. VIII, ф. IX и ф. XI — у 4; ф. VIII, ф. IX и ф. XII — у 3; ф. IX, ф. XI и ф. XII — у 1; ф. IX, vWF и ф. XII — у 1 обследованного. СД четырех факторов: ф. IX, ф. XI, ф. XII и ф. XIII — у 4 детей; ф. VIII, ф. IX, ф. XII и vWF — у 1; ф. VII, ф. X, ф. XI и ф. XII — у 1 больного. СД пяти факторов: ф. VIII, ф. IX, vWF, ф. XI и ф. XII — у 3 пациентов; ф. V, ф. VII, ф. IX, vWF и ф. XIII — у 2 детей. Всего СД факторов свертывания обнаружен у 53 детей с ГМД. В литературе данные о процентном соотношении СД факторов свертывания не встречаются. Тяжесть геморрагического синдрома у данных больных не всегда коррелировала с активностью факторов в крови. В основном клинические проявления в предоперационном периоде возникали при остаточной активности факторов менее 30 %, но нередко отмечались минимальные проявления у гетерозиготных носителей с активностью факторов между 50 и 70 %. Сложно сказать, к какому конкретно типу относятся нарушения в гемостазе в виде дефицита факторов свертывания, не исключено наличие приобретенных специфических ингибиторов на фоне перенесенных инфекций, приема лекарственных препаратов либо их появления без явных провоцирующих воздействий.

Нарушение конечного этапа свертывания выявлено у 47 детей, что является достаточно частым проявлением синдрома ДСТ, как дифференцированной, так и недифференцированной. Диагноз дисфибриногенемии (ДФГ) как нарушения конечного этапа свертывания крови был выставлен 31 пациенту. Вероятно, высокая частота ДФГ у наших пациентов связана со значительной распространенностью синдрома МД как в российской популяции, так и среди детского населения Западной и Восточной Сибири.

Комбинированные дефекты тромбоцитарных дисфункций доминировали во всех группах и заключались в существенном снижении агрегационной функции тромбоцитов практически на все используемые в стандартных разведениях физиологические индукторы агрегации. Выявлена (не описываемая в литературе) закономерность: чаще зарегистрировано сочетание нарушений агрегации: по типу гипоагрегации с тремя и четырьмя индукторами, по типу гиперагрегации с двумя и тремя индукторами. Реже имела место парциальная (изолированная) гипоагрегация, выявляемая при использовании лишь 1 индуктора агрегации.

Тромботический вариант синдрома ГМД ассоциировался с тромбоцитозом, нарушением тромбоцитарного гемостаза по типу гиперагрегации тромбоцитов (24 ребенка), гипергомоцистеинемией на фоне генетической мутаций фолатного обмена, аномалией Лейдена (1), высоким уровнем активности ф. VIII и vWF (10), дефицитом протеинов С (8) и S (7), дефицитом активности АТIII (8), гиперфибриногенемией, снижением активности ф. XII (23); гиперфибриногенемией (8). Для классификации тромбофилических нарушений у всех пациентов ГКС и ГЛ1 проведено исследование крови на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови. Гомозиготные мутации протромбина и ингибитора активатора плазминогена выявлены у 4 детей ГКС и у 6 ГЛ1; гомозиготные мутации генов фолатного цикла — у 9 в ГКС и у 8 в ГЛ1; гомозиготные и гетерозиготные мутации в генах тромбоцитарного гликопротеина, интегрин альфа-2, тромбоцитарного рецептора фибриногена, гена бета-цепи фибриногена, гена коагуляционного фактора V — у 15 в ГКС и у 14 пациентов в ГЛ1. Данное генетическое исследование у детей с хирургической патологией и ГМД в предоперационном периоде (по результатам изучения литературы) проведено впервые. Среди пациентов ГКС манифестация заболевания в виде тромбозов зарегистрирована у 7,5 % детей с тромбофилическими нарушениями. Дебют тромбоза у этих больных приходился в основном на возраст до 1 года.

Всем детям ГКС и ГЛ1 проведено хирургическое лечение. Большинство оперативных вмешательств у детей обеих групп — это операции на органах мочеполовой системы и ортопедические операции, что составило 24 ребенка ГКС и 27 детей ГЛ1. При сравнении групп по критерию Манна — Уитни: по количеству операций у 1 ребенка ($p = 0,92544$), по критерию Колмогорова — Смирнова ($p > 0,1$). Дети с ГМД, имеющие как ДДСТ, так и НДСТ, в течение жизни вынуждены неоднократно подвергаться оперативным вмешательствам. Более одной операции в течение жизни перенесли 22 больных ГКС и 20 больных ГЛ1, более 2 оперативных вмешательств — 12 детей ГКС и 14 детей ГЛ1. Более 3 операций проведено 6 детям ГКС и 8 — ГЛ1.

Проведен комплекс лечебных мероприятий для коррекции гемостатических нарушений у детей

ГЛ1 в пред-, интра- и послеоперационный периоды. Для оптимизации медикаментозной терапии (МТ) нарушений свертывания крови у больных с ГМД применялся разработанный алгоритм, в котором учитывался анамнез заболевания, тип кровоточивости либо эпизоды тромбообразования, а также характер диагностированных сдвигов в лабораторных показателях (гипер-, гипоагрегация тромбоцитов, гипо-, гиперкоагуляция, дисфибриногенемия, тромбинемия), учитывалась совместимость препаратов для коррекции нарушений гемостаза с лекарственными средствами для базисного и основного наркоза, антибиотикотерапией, часто необходимой в послеоперационном периоде, препаратами синдромальной терапии, а также взаимодействие препаратов для коррекции нарушений системы свертывания между собой. МТ гемостазиологических нарушений включала гемостатические средства вплоть до трансфузии свежзамороженной плазмы, антигемофильного ф. VIII, аналоги вазопрессина, препараты ф. VIII / vWF, препарата ф. IX, активированного ф. VIIa (НовоСевен), при тромбогенных нарушениях — дезагреганты, препараты никотиновой кислоты, стандартный гепарин, низкомолекулярные гепарины, препараты, улучшающие венозный кровоток, прямые антитромбины, концентраты антикоагулянтов, тромболитические препараты, средства, контролирующие уровень гомоцистеина.

При оценке эффективности разработанных комплексных лечебных мероприятий для коррекции нарушений гемостаза с целью обеспечения сопоставимости и сравнимости результатов лечения статистический анализ в ГКС и ГЛ1 проводили по следующим нозологическим формам — длительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери. В качестве осложнений послеоперационного периода рассматривались: геморрагические, связанные с нарушениями в системе гемостаза; тромботические осложнения как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах; тяжесть анемического синдрома вследствие интра- и послеоперационной кровопотери; степень и наличие гипопроотеинемии на фоне анемического синдрома; инфекционные осложнения.

Длительность оперативных вмешательств в ГКС и ГЛ1 оценивалась по критерию Манна — Уитни ($p = 0,000138$), по критерию Колмогорова — Смирнова ($p > 0,005$). Выявлено сокращение в ГЛ1 количества операций длительностью 3 часа и более — у 43,4 % детей и, напротив, увеличение количества оперативных вмешательств длительностью менее 3 часов — у 56,6 % пациентов.

Статистически интра- и послеоперационный объемы кровопотери в группах оценивались по критерию Манна — Уитни ($p = 0,00001$), по критерию Колмогорова — Смирнова ($p > 0,001$). Сравнительный статистический анализ проводился по точному критерию Фишера ($p = 0,0013$). Таким образом, доказано, что объем интраоперационной кровопотери достоверно меньше у детей

ГЛ1, получавших МТ нарушений гемостаза. Соответствующие данные при статистической обработке получены по объему кровопотери в раннем послеоперационном периоде. Для большей убедительности проведен статистический анализ по точному критерию Фишера по частоте возникновения и объему кровопотери из разных источников кровотечения как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах: из швов, раны, дренажей, носоглоточное кровотечение ($p = 0,0028$). Статистически доказано резкое сокращение количества кровотечений, а также сокращение объема кровопотери у пациентов с ГМД ГЛ1 в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Статистическая оценка анемического синдрома в раннем послеоперационном периоде проводилась по критерию Манна — Уитни ($p = 0,0000001$), по критерию Колмогорова — Смирнова ($p > 0,001$). Сравнение по точному критерию Фишера постоперационных тяжелых анемий — $p = 0,0013$. Доказано, что при коррекционной терапии гемостазиологических нарушений в различных звеньях гемостаза в пред-, интра- и послеоперационных периодах процент такого осложнения, как анемия средней и тяжелой степени, а следовательно и гипопроотеинемии на фоне анемического синдрома, крайне низок.

Сравнение по возникновению тромботических осложнений в послеоперационном периоде по точному критерию Фишера $p = 0,2067$. Сравнение по отсроченно диагностированным тромботическим осложнениям в позднем послеоперационном периоде по точному критерию Фишера — $p = 0,2436$. Доказана клиническая эффективность медикаментозной коррекции нарушений свертываемости у детей с ГМД в различных операционных периодах, которая проявляется в практическом отсутствии тромботических осложнений на фоне коррекционной терапии.

При сравнении по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса по возникновению инфекционных осложнений в послеоперационном — $p = 0,0001$. Также проведено сравнение по одному из инфекционных осложнений — нагноению и расхождению швов в послеоперационном периоде — по точному критерию Фишера $p = 0,1187$.

Критерием оценки экономической эффективности выявления, обследования детей, имеющих ХП и ГМД, назначения им коррекционной терапии нарушений гемостаза в пред-, интра- и послеоперационных периодах явилась продолжительность койко-дня. Нормативы длительности койко-дня соответствовали характеру патологии и тяжести состояния пролеченных детей. Статистически продолжительность койко-дня оценивалась по критерию Манна — Уитни ($p = 0,00001$), по критерию Колмогорова — Смирнова ($p > 0,001$). Проведенное статистическое исследование по продолжительности стационарного лечения пациентов, имеющих сочетанную ХП и ГМД, выявило статистически значимое снижение

длительности койко-дня у детей ГЛ1 по сравнению с ГКС.

ВЫВОДЫ

1. Системная МД как фоновая патология при рецидивирующих нарушениях свертывания крови часто регистрируется у детей с ХП и проявляется как дифференцированными, так и недифференцированными формами.

2. На этапе первичной диагностики, то есть при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, гемостазиологические нарушения, такие, как дисфункция тромбоцитов совместно с патологией конечного этапа свертывания, а также тромбофилические нарушения, зачастую не обнаруживаются и не верифицируются.

3. При исследовании крови на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови (генетических полиморфизмов и «нейтральных» мутаций) у детей, имевших тромбофилические нарушения в гемостазиограмме, выявляются гомозиготные и гетерозиготные мутации генетических полиморфизмов.

4. Пациенты с гетерозиготными формами мутаций нуждаются в профилактической анти-тромботической 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, планируемая катетеризация центральных вен и длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными препаратами, а также дооперационная острая или локальная инфекция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 142 с.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 240 с.
3. Воротников А.А., Ягода А.В., Санеева Г.А., Гладких Н.Н. Комплексная оценка ортопедического статуса как необходимый компонент диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Травматология и ортопедия России. — 2007. — Т. 44, № 2. — С. 43—47.
4. Земцовский Э.В. Диспластическое сердце (синдром дисплазии соединительной ткани сердца) // Кардиология: рук-во для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2008. — Т. 2. — С. 212—221.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
6. Котов И.И., Ершов Е.Г. Лечение паховой грыжи ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Вестник Российской военно-

медицинской академии. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 546—547.

7. Стуров В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови при синдроме мезенхимальной дисплазии: клинико-лабораторные и структурно-функциональные аспекты : автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 43 с.

8. Суханова Г.А., Котовщикова Е.Ф., Бувич Е.И., Момот А.П. и др. Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза // В кн.: Проблемы патологии системы гемоста-

за. — Бийск : Изд-во «Алтайвитамины», 2007. — С. 225—228.

9. Lutze G. Useful facts about coagulation. Questions / answers. — Mannheim : Roche Diagnostics GmbH, 2004.

10. Nguyen H.B., Corbett S.W., Menes K. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department // Acad. Emerg. Med. — 2006. — Vol. 13, N 1. — P. 109—113.

Сведения об авторах

Фирсова Лариса Викторовна — врач-гематолог высшей категории отделения онкогематологии Иркутской государственной областной детской клинической больницы (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел.: 8 (950) 050-91-54; e-mail: meveto@mail.ru)
Стальмахович Виктор Николаевич — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии Иркутского государственного института усовершенствования врачей (тел.: 8 (902) 176-17-82; e-mail: Stal.irk@mail.ru)