

7. K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — № 39 (2 Suppl.1). — P.1-266.
8. Ritz E., Stefanski A., Rambašek M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 26, № 5. — P.808-813.

© ДЕХТЯРЬ А.В. — 2007

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБИНЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ДЕТЕЙ

А.В. Дехтярь

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нейрохирургии с курсом неврологии, зав. — д.м.н., проф. М.Г. Дралюк)

Резюме. Произведено изучение гемостаза у 104 детей с окклюзионной гидроцефалией. Обнаружено повышение фибрин-мономеров ($m = 6,7 \pm 0,4$ мкг/100 мл, фактора Виллебранда $m = 142,6 \pm 2,4$, угнетение XIIa — зависимого фибринолиза $m = 30$ мин 17 сек ± 2 мин ($p < 0,05$), что свидетельствует о тромбинемии, процессах дезнотелизации. Уровень тромбинемии зависит от стадии перивентрикулярного отека, возраста и этиологии гидроцефалии. У детей в возрасте до 1 года, с поствоспалительной гидроцефалией, перивентрикулярным отеком III стадии отмечались максимальные значения данных показателей. Выявлена корреляционная зависимость уровня тромбинемии и развития шунт-инфекционных осложнений. В образовании хронических субдуральных гематом имеет значение неполноценность системы гемостаза.

Ключевые слова: гидроцефалия, гемостаз, осложнения, шунт, ликворошунтирующие операции.

Гидроцефалия — полиэтиологическое заболевание, в основном распространенное в детском возрасте. Частота гидроцефалии в популяции составляет 0,3–0,5%.

Недооценка сложных механизмов патогенеза окклюзионной гидроцефалии приводит к многочисленным осложнениям после довольно простой операции вентрикуло-перитонеального шунтирования. По данным литературы частота всех осложнений составляет 45–47% [5,10,12].

В основе повреждающего воздействия скопления ликвора в желудочках головного мозга, лежит деформация аксонов, уменьшение жидкости в экстрацеллюлярном пространстве, замедление кровотока, кортикальная ишемия. Повреждение клеточных мембран ведет к поступлению тканевого тромбопластина в кровеносное русло, активизации системы гемостаза. При несвоевременном устранении пусковых патологических факторов развивается регионарный микротромбоз, который усугубляет состояние ишемии и гипоксии [3,9,11,15]. Необходимость восстановления адекватного мозгового кровообращения при ликворошунтирующих операциях подчеркивается многими авторами. Но, несмотря на обнаружение признаков микротромбоза различными методами [6,8,9] при водянке мозга, состояние гемостаза и необходимость его коррекции исследовано недостаточно [1].

Цель работы — оценка состояния гемостаза при окклюзионной гидроцефалии у детей и значения выявленных нарушений в развитии послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Произведено изучение материалов наблюдений за 104 больными окклюзионной гидроцефалией, оперированных методом вентрикуло-перитонеального шунтирования с 1993 по 2005 гг. Катмнез был изучен от 1 года до 10 лет. Средний возраст детей 2,7 лет, а медиана 7. До операции определялись параметры гемостаза [2]: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), индекс инaktivации тромбинов (ИИТ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов с помощью ортофенантролинового теста (РФМК), содержание фибриногена, время XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-ЗФ), содержание фактора Виллебранда (ФВ). Кроме того,

изучалось состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза: количество тромбоцитов, степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (САТ), радиус образующихся агрегатов тромбоцитов (РОАТ).

Для оценки характера и степени гидроцефалии всем детям проводили КТ головного мозга с использованием клиничко-томографической классификации В.Н. Корниенко и В.И. Озеровой (1993). В 20 случаях при разных стадиях перивентрикулярного отека (ПВО) произведена биопсия лемтоменинга во время операции для исследования микрососудистого русла с помощью световой и фазово-контрастной микроскопии на предмет выявления микротромбоза.

Контрольную группу для оценки гемостаза составили 32 здоровых ребенка, средний возраст контроля $m = 3,4$ года, медиана 7 лет.

Статистическую обработку материала выполнили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Сравнительный анализ групп проводили непараметрическими методами (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова), корреляционный анализ — непараметрическим критерием Спирмена. Различия параметров считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели коагулограммы у больных до операции отображены в таблице 1. В большинстве показателей отмечены разнонаправленные изменения, которые суммарно не отличались от контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели коагулограммы у больных окклюзионной гидроцефалией

Параметры	Показатели средних величин в исследуемых группах	
	основная (n=104)	контрольная (n=32)
АПТВ, сек.	41,6 $\pm$ 0,5	39,6 $\pm$ 0,5
ИИТ	1,9 $\pm$ 0,03	1,93 $\pm$ 0,06
ПТВ, сек.	17,1 $\pm$ 0,4	16,6 $\pm$ 0,2
ПИ, %	89,6 $\pm$ 1,6	87,4 $\pm$ 1,3
ТВ, сек.	16,5 $\pm$ 0,3	15,3 $\pm$ 0,2
РФМК, мкг/100 мл	6,7 $\pm$ 0,4***	0,9 $\pm$ 0,3
ФВ, %	142,6 $\pm$ 2,4**	100 $\pm$ 14,3
XIIa-ЗФ, час:мин:сек	0:30:17 $\pm$ 0:2:0*	0:13:47 $\pm$ 0:1:13
Фибриноген, г/л	3,2 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,2
САТ, %	40,2 $\pm$ 2,8	43,8 $\pm$ 0,2
РОАТ, ед.	7,1 $\pm$ 0,4	8,1 $\pm$ 0,9
Кол-во тромбоцитов, n·10 ⁹	277,9 $\pm$ 10,5	254,1 $\pm$ 27,3

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — значимость различий между основной и контрольной группой.

Однако были обнаружены достоверно значимые однонаправленные отличия от контроля в уровне содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, фактора Виллебранда и времени ХПа-зависимого фибринолиза. Повышенное содержание РФМК в плазме крови наблюдается при расщеплении фибриногена тромбином на фибрин-мономеры или лизисе тромба плазмином, повышение фактора Виллебранда возникает при повреждении эндотелия сосудистой стенки, угнетение ХПа-зависимого фибринолиза происходит при повышении в крови продуктов деградации фибрина. Данные изменения характерны для тромбинемии [2,10].

Для определения факторов, влияющих на уровень тромбинемии, произведено исследование гемостаза в зависимости от возраста и этиологии гидроцефалии, стадии перивентрикулярного отека по КТ головного мозга [4].

тельной гидроцефалией — 6 (35,3%) и врожденной гидроцефалией — 28 (42,5%). Наиболее высокий процент шунт-инфекции найден в группе с поствоспалительной гидроцефалией — у 4 (23,5%) детей.

Проанализированы нарушения гемостаза в зависимости от стадии ПВО по данным КТ головного мозга (табл. 2). Согласно классификации В.Н. Корниенко, В.И. Озеровой (1993), при I стадии на КТ отмечалось снижение плотности паренхимы мозга у верхне-наружных углов передних рогов боковых желудочков ниже плотности мозга на 10-15 ед. Н; во II — снижение плотности паренхимы мозга у верхне-наружных углов передних рогов и наружных углов задних рогов боковых желудочков; в III — отек перивентрикулярной паренхимы определяется по всему периметру боковых желудочков; в IV — характеризуется резким истончением мозгового плаща, толщина паренхимы минимальна, плотную предлежит к костям черепа [4].

Таблица 2

Изменения гемостаза в разных стадиях перивентрикулярного отека головного мозга

Параметры	Показатели средних величин в зависимости от стадий ПВО			
	I (n = 11)	II (n = 28)	III (n = 44)	IV (n = 21)
АПТВ, сек.	42,2±1,5	42,6±0,9	40,4±0,7	42,5±1,3
ИТТ	1,9±0,1	1,97±0,07	2,04±0,06	2,0±0,07
ПВ, сек.	17,0±0,5	17,29±0,3	17,16±0,9	16,71±0,3
ПИ, %.	83,5±4,6	89,9±2,5	90,2±3,0	91,0±2,7
ТВ, сек.	18,7±1,7	15,3±0,3	17,09±0,6	15,7±0,4
РФМК, мкг/100 мл	4,3±0,3***	5,2±0,6***	9,6±0,7***	3,5±0,8
ФВ, %	129,4±6,5	129,7±6,3	166,8±7,5**	115,7±10,3
ХПа-3Ф, час:мин:сек	0:31:0±0:5:27*	0:31:20±0:4:19*	0:31:20±0:3:10*	0:26:8±0:3:45*
Фибриноген, г/л	3,0±0,3	2,8±0,1	3,2±0,1	3,6±0,3
САТ, %	54,4±16,9	44,6±5,2	37,2±3,5	33,3±4,0
РОАТ, ед.	8,2±1,5	6,3±0,8	6,8±0,7	7,58±0,9
Кол-во тромбоцитов, n·10 ⁹	293,2±35,7	277,2±16,8	263,6±15,29	302,7±30,2

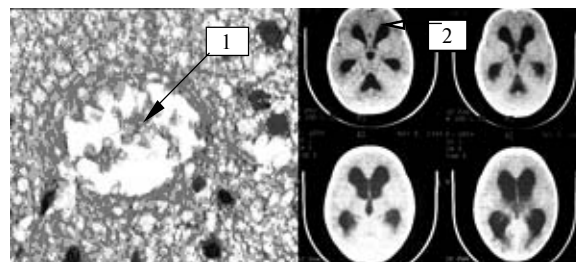
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — значимость различий с контрольной группой. ПВО — перивентрикулярный отек.

Получены статистически достоверные различия в содержании РФМК и фактора Виллебранда. У детей в возрасте до 1 года уровень РФМК составил — $7,94 \pm 0,72$ мкг/100 мл и ФВ — $154,4 \pm 4,24\%$, у детей старше года: РФМК — $4,93 \pm 0,47$ мкг/100 мл, ФВ — $129,63 \pm 5,97\%$ ($p < 0,05$). У детей в возрасте до 1 года наблюдался больший процент послеоперационных осложнений — у 23 (38,3%), чем у детей старше 1 года — 20 (33,3%). В структуре осложнений у детей до 1 года преобладала имплантационная шунт-инфекция 15 (65,2%), у детей старше года образование хронических субдуральных гематом — 8 (40%), количество механических дисфункций шунта у детей до 1 года — 7 (30,4%), у детей старше года — 7 (35%).

При анализе зависимости гемостаза от этиологии гидроцефалии так же выявлены различия в тестах, характеризующих внутрисосудистую активацию гемостаза и процессы дезэндотелизации. Самые высокие показатели тромбинемии отмечены в группах детей, имеющих поствоспалительную (РФМК $9,6 \pm 1,5$ мкг/100 мл; ФВ $160,5 \pm 10,4\%$) и врожденную гидроцефалию (РФМК $6,3 \pm 0,61$ мкг/100 мл; ФВ $143,6 \pm 6,0\%$), наименьшие показатели в группе опухолевой гидроцефалии (РФМК $4,8 \pm 0,7$ мкг/100 мл, ФВ $119,9 \pm 8,3\%$). При анализе послеоперационных осложнений наиболее высокий процент последних наблюдался в группах с поствоспалительной

Из таблицы 2 видно, что наиболее значимые отличия также получены в содержании РФМК, уровне фактора Виллебранда, и времени Хагеман-зависимого фибринолиза. Данные показатели повышаются с прогрессированием перивентрикулярного отека до III стадии и нормализуются в финальную IV.

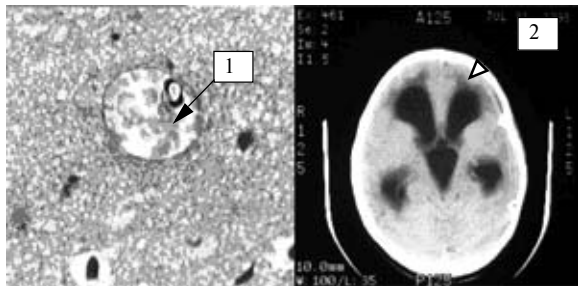
Для доказательства наличия микротромбоза в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга произведены гистологические исследования биопатов (взятых во время операции) мягкой мозговой оболочки при разных стадиях ПВО. В I стадии на гистологических сре-



Примечание: 1 — сдвиг эритроцитов в просвете сосуда, 2 — перивентрикулярный отек.

Рис. 1. Компьютерная томограмма и гистологический срез участка лептоменингеа с перивентрикулярным отеком I стадии (ув. 550, окраска гематоксилин-эозин).

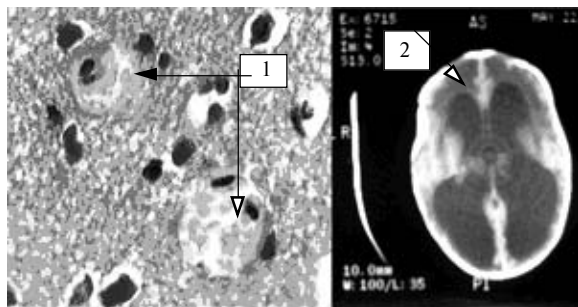
зах в сосудах лептоменинга были обнаружены скопления клеток крови, в основном эритроцитов, в виде «монетных» столбиков, начальное формирование эритроцитарных сладжей, выпадение тонких нитей фибрина (рис. 1).



Примечание: 1 — сладж эритроцитов в просвете сосуда, 2 — перивентрикулярный отек.

Рис. 2. Компьютерная томограмма и гистологический срез участка лептоменинга с перивентрикулярным отеком II стадии (ув. 400, раскраска гематоксилин-эозин).

Во II стадии при микроскопическом исследовании констатированы неравномерно дилатированные сосуды с наличием эритроцитарных стазов, явлениями сладж-синдрома, формированием микроагрегатов по типу краевого выпадения фибрина. В стенке сосудов отмечались явления плазматического пропитывания, эритродиapedез с формированием периваскулярных «муфт» (рис. 2).

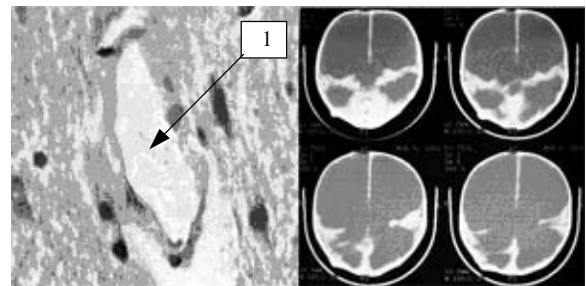


Примечание: 1 — тромбы в просвете сосудов, 2 — перивентрикулярный отек.

Рис. 3. Компьютерная томограмма и гистологический срез участка лептоменинга с перивентрикулярным отеком III стадии (ув. 500, окраска гематоксилин-эозин).

В III стадии ПВО установлены множественные эритроцитарные и смешанные микротромбы, краевое выпадение фибрина, плазматическое пропитывание с формированием периваскулярных муфт (рис. 3).

В IV стадии при микроскопическом исследовании наблюдалось «запустевания сосудов» — отсутствие форменных элементов и микроагрегатов. В единичных артериях отмечалась пролиферация эндотелия (рис. 4).



Примечание: 1 — «запустевший» сосуд мягкой мозговой оболочки.

Рис. 4. Компьютерная томограмма и гистологический срез участка лептоменинга с перивентрикулярным отеком IV стадии (ув.550, окраска пикро-Маллори).

Таким образом, установлен факт микротромбоза в результате внутрисосудистой активации гемостаза, обусловленной нарушением реологии крови в результате увеличения объема желудочков, повышение ВЧД, развитие ишемии и гипоксии головного мозга, повреждение клеточных мембран и поступление тканевого тромбопластина в кровеносное русло, что привело к повышению в крови маркеров тромбоинемии ($p < 0,05$), в финальную стадию ПВО происходит запускание сосудов и снижение уровня РФМК в крови.

При анализе осложнений в зависимости от стадии ПВО (табл. 3), обнаружен наиболее высокий процент осложнений при ПВО III стадии (в первую очередь шунт-инфекция) и наименьший в I стадии, когда внутрисосудистая активация гемостаза минимальна (табл. 3). Установлено, что при концентрации РФМК выше 20 мкг/100 мл плазмы послеоперационные осложнения наступают в 100% случаях, при умеренном повышении РФМК (10-20 мкг/100 мл) в 66,7%. Коэффициент корреляции содержания РФМК в плазме крови и развития шунт-инфекции составил 0,54.

Формирование хронических субдуральных гематом отмечалось в 9 случаях, что составило 8,6%. Анализируя гемостазиологические показатели больных с данным осложнением, отмечен дефицит VII фактора у одной больной, дефицит II фактора — у 2. Гипокоагуляция в трех базисных тестах (АПТВ, ПВ, ТВ), свидетель-

Таблица 3

Послеоперационные осложнения у больных с окклюзионной гидроцефалией в зависимости от уровня РФМК

Показатель	Структура осложнений				
	Шунт-инфекция, чел. (%)	Дисфункция шунта, чел. (%)	Хронические гематомы, чел. (%)	Всего больных с осложнениями, чел. (%)	Всего больных без осложнений, чел. (%)
РФМК от 0 до 3,5 мкг/100 мл	1 (4,7)	3 (14,2)	1 (4,7)	5 (23,8)	16 (76,2)
РФМК от 3,6 до 10 мкг/100 мл	11 (6,1)	10 (14,7)	6 (8,8)	27 (39,7)	41 (60,3)
РФМК от 11 до 20 мкг/100 мл	6 (50,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	8 (66,7)	4 (33,3)
РФМК свыше 20 мкг/100 мл	2 (66,7)	—	1 (33,3)	3 (100,0)	—
Всего	20 (6,6)	14 (32,5)	9 (20,9)	43 (41,4)	61 (58,6)

ствущая о глубоких нарушениях гемостаза, констатируется у 1 больного. Дефицит факторов внутреннего пути и нарушение полимеризации фибрина установлен у 2 больных. В тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза у одного ребенка отмечалась тромбоцитопения до 163×10^9 с низким радиусом образующихся агрегатов — 1,76. У 2 детей нарушений гемостаза не выявлено. Данный анализ показал, что в развитии постинфекционных интракраниальных кровоизлияний большое значение имеет наличие скрытой коагуло- или тромбоцитопатии, а не только механизма гипердренирования желудочков.

Зависимости между наличием дефектов гемостаза до операции и развитием механической дисфункции шунта не установлено.

Таким образом, у детей с окклюзионной гидроце-

фалией имеет место внутрисосудистая активация гемостаза, возникают процессы микротромбообразования в сосудистом русле, обусловленные ишемией и гипоксией. Уровень тромбинемии зависит от возраста больных, этиологии гидроцефалии, стадии перивентрикулярного отека. Высокий уровень тромбинемии наблюдается у детей первого года жизни, при поствоспалительной гидроцефалии, при повышении стадии ПВО с I до III и снижается к IV стадии. Чем выше уровень тромбинемии, тем выше риск развития шунт-инфекции, что объясняется развитием более глубокой тканевой гипоксии. При образовании хронического субдурального гематома имеет значение не только синдром гипердренирования желудочков, но и неполноценность системы гемостаза. Необходима диагностика нарушений гемостаза и его коррекция до операции.

THE SIGNIFICANCE OF TROMBINEMIA IN THE PATHOGENESIS OF OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS IN CHILDREN

A.V. Dekhtyar

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

As a result of studying hemostasis of 104 children with occlusive hydrocephalus the increase of fibrin monomers to $m=6.7 \pm 0.4$ mkg/100 ml, Willebrand factor to $m=142.6 \pm 2.4$ %, depression of XIIa-depended fibrinolysis to $m=30$ min 17 seconds ± 2 min ($p<0.05$) was revealed. The level of trombinemia depended on periventricular edema stage, intracranial pressure, age and etiology of hydrocephalus were defined. Maximum values of those indices were observed in children till 1 year old with postinflammation hydrocephalus and periventricular edema of the III stage. Correlation dependence of the trombinemia level and shunt infection complications have been discovered. The defect of hemostasis system caused chronicle subdural haematomas.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артарян А.А., Кочкин Ю.А., Хаметова Р.Н. Система гемостаза при хронических внутричерепных гематомах у детей // Вопросы нейрохирургии. — 1990. — № 5. — С.8-10.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы нарушений системы гемостаза. — М., Ньюдиамед, АО, 1999. — 224 с.
3. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. — М.: Медицина, 1989. — 254 с.
4. Корниенко В.Н., Озерова В.И. Детская нейрорентгенология. — М.: Медицина, 1993. — 289 с.
5. Меликян А.Г. Нейроэндоскопические операции // Эндоскопическая хирургия детей / Под ред. Ю.Ф. Исакова — М.: ГОЭТАР-МЕД, 2002. — С.377-434.
6. Нарушение венозного кровотока при гидроцефалии у детей / В.Л. Петраки, Б.П. Симерницкий, А.Г. Притыко и др. // Первая Всерос. конф. по детской нейрохирургии. — М., 2003. — С.97.
7. Опыт использования фраксипарина при ДВС-синдроме у детей / О.Н. Соловьев, Т.Ю. Анохина, С.А. Лоскутова и др. // Росс. педиатр. журнал. — 2002. — № 2. — С.19-23.
8. Позитронно-эмиссионная томография при гидроцефалии у детей / Д.А. Мирсаядыков, З.Л. Бродская, Т.Ю. Скворцова и др. // Первая Всерос. конф. по детской нейрохирургии. — М., 2003. — С.86.
9. Проценко И.П., Носов А.Т., Шмелева А.А. Клинико-морфологические предпосылки репаративных процессов в мозге при гидроцефалии // Первая Всерос. конф. по детской нейрохирургии. — М., 2003. — С.109.
10. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — М.: Практическая медицина, 2005. — 111 с.
11. Хачатрян В.А. Принципы хирургии гидроцефалии / Первая Всерос. конф. по детской нейрохирургии. — М., 2003. — С.73.
12. Louis R., Caplan J. Brain ischemia. — London: Springer-Verlag, 1995. — 270 p.
13. Randomized study of shunt constitutions using for treatment pediatric hydrocephalus / J.M. Drake, J. R.W. Kestle, R. Milner et al. // J. Neurosurgery. — 1998. — Vol.43, № 2. — P. 120-124.
14. Shirahata A., Shirakawa Y. New approach to the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in childhood // Nippon. Rinsho. — 1993. — Vol. 51, № 1. — P.61-66.
15. Takada A., Budzinski A.Z. Hemostasis and circulation. — Tokyo: Springer-Verlag, 1992. — 390 p.

© ПРУТКИНА Е.В., ДУТОВ А.А., ЦЫБИКОВ Н.Н. — 2007

ВОЗМОЖНОСТИ АНАПРИЛИНОВОГО ТЕСТА КАК МЕТОДА ОЦЕНКИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Е.В. Пруткина, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков; Лаборатория хроматографии НИИ Медицинской экологии ЧГМА, директор — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. В качестве метода оценки метаболической функции печени исследовался анаприлиновый тест, проводимый с использованием слюны. Концентрация пропранолола в слюне определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с твердофазной экстракцией на картриджах со сверхшумным полистиролом по собственной методике. С помощью теста определялась функция печени у 47 больных разными формами вирусных гепатитов, циррозом печени и 16 здоровых лиц. Доказана чувствительность анаприлинового теста при неизмененных биохимических показателях крови пациентов.

Ключевые слова: анаприлиновый тест, функциональные пробы печени, хронический гепатит, цирроз печени.