

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Касумова С. М.¹, Джафарова Т. Ю.²
*Азербайджанский Медицинский Университет¹
Naftalan, Garabag Resort and SPA²*

Муковисцидоз (МВ) является важной проблемой современной детской пульмонологии. Прогноз заболевания в значительной степени определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому оптимизация терапевтической тактики, изыскание новых эффективных методов терапии составляет основную стратегию ведения больных МВ.

Гемостатические нарушения, играющие значительную роль в развитии патологического процесса, в возникновении микроциркуляторных, тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных МВ мало изучены.

Исследования 24 больных МВ в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет в период обострения болезни выявили нарушения в плазменном и тромбоцитарном звеньях системы гемостаза, выраженность которых зависела от тяжести состояния больного, распространенности бронхолегочного процесса. Включение в комплекс терапевтических средств белого нафталанового масла (БНМ «Ağ naftalan yağı» лицензия № 091418) в виде ультразвуковых ингаляций совместно с гепарином (200 мг на кг в сутки) способствует положительному клиническому эффекту и динамике гемостазиограммы.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, гемостазиограмма, гепарин.

Муковисцидоз - один из наиболее распространенных наследственных заболеваний, часто имеющий неблагоприятный прогноз [1,2]. Болезнь прежде всего, характеризуется повышенной продукцией вязкого бронхиального секрета, частыми легочными инфекциями и обструкцией дыхательных путей [3,4]. По мере прогрессирования легочной болезни проходимость бронхов ухудшается, образуются участки ателектазов (спадение ткани легкого), развивается эмфизема, постепенно разрушается паренхима легкого, существенно снижается насыщение крови кислородом и больной рискует погибнуть от легочно-сердечной недостаточности. В финальной стадии заболевания пересадка комплекса сердце-легкие остается для больного единственной надеждой. По мимо бронхолегочной системы у большинства больных МВ поражается поджелудочная железа с дефицитом панкреатических ферментов, в связи с чем нарушается всасывание жиров и белков, в результате больные отстают в росте и подвержены гипотрофии, нарушение продукции инсулина ведут к развитию диабета [5,6,7].

Поражение легких при МВ является одним их компонентов этого мультисистемного заболевания и может иметь более серьезные последствия для прогнозируемой продолжительности жизни пациентов, чем инфекции легких, развившееся по другим причинам. Легкие больных МВ имеют уникальные характеристики и крайне уязвимы к колонизации инфекции большого числа необычных средовых оппортунистических микроорганизмов [7].

МВ (кистозный фиброз)-типичное ауто-сомное рецессивное заболевание, когда патологический (или мутантный) ген располагается в каждой из двух парных хромосом. Родители такого ребенка – также носители патологического гена, но этот «недостаток» у них компенсируется нормальным геном, расположенным в соседней гомологичной хромосоме, в результате чего признаков болезни у них не наблюдается. У такой родительской пары может родиться ребенок, совершенно нормальный не только с медицинской, но и с генетической точки зрения (25 шансов из 100), с 50- процентной вероятностью их дети будут клинически здоровы но, также, как и родители, окажутся носителями

патологического гена; и наконец, существует 25 процентная вероятность рождения больного ребенка. Однако, к такого рода расчетам следует относиться с большой осторожностью, встречались случаи, когда в семье из трех детей все трое были больны муковисцидозом, вполне вероятно и обратная ситуация [7,8].

Полагают, что муковисцидоз появился на Европейском континенте примерно за 3000 лет до нашей эры, в связи с миграциями населения и изменениями условий питания, хотя сама мутация возникла гораздо раньше. Муковисцидоз как самостоятельная болезнь окончательно был идентифицирован в 1938 году благодаря работе американского патолога и врача Дороти Андерсен, которая не только детально описала клинику и патологическую анатомию МВ, но и убедительно доказала его наследственную природу. Однако мутантный ген МВ был обнаружен лишь в 1988 году полвека спустя после классического исследования Андерсен. Этот ген ответственен за формирование ионного канала, встроенного в мембрану эпителиальных клеток. Для его обозначения используют английскую аббревиатуру CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) функция которого – трансмембранный транспорт ионов хлора. Сегодня известно более 1500 разнообразных мутаций в гене CFTR, обнаружение которого имеет главным образом диагностическое значение, особенно в случае смазанной клинической картины. У носителей патологического гена CFTR могут родиться как больные, так и здоровые дети. Хотя роль нарушения трансмембранного транспорта хлора в патогенезе МВ не вызывает сомнений, однако этот дефект не может объяснить всего многообразия клинической картины заболевания [8,9].

Муковисцидоз является важной проблемой современной детской пульмонологии. Исследования последних лет существенно расширили наши представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных с данной патологией [9,10].

Об успехах, достигнутых в лечении МВ свидетельствует тот факт, что из патоло-

гии раннего детского возраста она постепенно превращается в заболевание старшего возраста и болезнь взрослых.

Прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется более пристальное внимание.

Печатных сообщений о клиническом применении гепарина в сочетании с мукоактивной терапией препаратами 2 групп – муколитическими и регидрантами или гиперосмотическими – немало, чтобы результаты считать обнадеживающими в качестве базисной терапии. При воздействии указанных препаратов увеличивается водная составляющая, компенсируя дефект хлорных каналов, обусловленных геном МВ [10,11].

Гемостатические нарушения, играющие значительную роль в развитии патологического процесса, в возникновении микроциркуляторных, тромбозных и геморрагических осложнений у детей больных муковисцидозом, мало изучены, что определило цель настоящего исследования.

Под нашим наблюдением находились 24 детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет с муковисцидозом. Тяжесть состояния больных оценивали по модифицированной шкале Швахмана-Брасфилда: тяжелое состояние (менее 40 баллов), средне тяжелое (41-55 баллов) удовлетворительное (56-70 баллов).

20 детей с муковисцидозом поступали в клинику с обострением хронического бронхолегочного процесса (I группа), который у больных со смешанной формой заболевания сопровождался усилением кишечного синдрома (II группа). Из 24-х больных муковисцидозом только 4 поступили в клинику в фазе ремиссии для каппнографии (III группа).

Исследования проведены в отделениях НИИ Педиатрии имени К.Я.Фараджевой, НИИ Гематологии и Трансфузиологии имени Б.А.Эйвазов и Garabag Resort and SPA (Naftalan).

Гемостаз исследовали путем определения содержания фибриногена в плазме, активированного частично-тромбопластинного времени (АЧТВ): активированного времени рекальцификации плазмы (АВР), протромбинового индекса (ПИ); путем проведения тромбоэластографии свежечитратной крови с расчетом R+К-показателя хронометрической коагуляции, максимальной амплитуды (А), индекса тромбодинамического потенциала (ИПТ); определения количества тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) этаноловым и протаминсульфатным тестами; высокомолекулярных продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) тестом склеивания стафилококков и активности анти-тромбина III (АТ).

Статистическую обработку материала проводили методами медицинской статистики с учетом современных требований. Достоверность различий оценивали методами параметрических и непараметрических критериев Вилкоксона. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

Полученные данные (см.таблицу) свидетельствуют, что из общих коагуляцион-

ных тестов наиболее информативны хронометрическая и структурная константы тромбоэластограммы (ТЭГ). Хронометрическая и структурная гиперкоагуляция наблюдалась у 15% острых больных муковисцидозом и у 4,5% больных в фазе ремиссии. Катамнез заболевания у этих больных протекал тяжело, сопровождаясь геморрагическими проявлениями в виде кровотечений из носа, мест инъекций и катеризации.

Уровень фибриногена во всех группах больных в периоды обострения и ремиссии был снижен. Показатели, характеризующие состояние факторов «внутреннего» прокоагуляционного звена (АЧТВ, АВР) у 4 больных МВ были укорочены ($p < 0,05$) ПИ был снижен у 2 больных с признаками токсического гепатита, что вероятно может быть обусловлено потреблением факторов свертывания «внешнего» прокоагуляционного звена и возможно, нарушением синтеза факторов свертывания печенью.

Уровень тромбоцитов был достоверно повышен у больных МВ в острой фазе и ремиссии [$(369,2 \pm 18,5) \times 10^9$ и $(317,4 \pm 21,3) \times 10^9$ /л

Таблица 1.

Состояние плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных легочной и смешанной формой муковисцидоза ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Все больные	Группа				
			1-я			2-я	3-я
			Состояние по шкале Швахмана (в баллах)				
			40	41-55	56-70		
Фибриноген, г/л	3,03±0,03	2,48±0,08 **	2,56±0,14	2,23±0,3 ***	2,65±0,22	2,45±0,92 **	2,27±0,09
АЧТВ, С	38,50±4,20	29,39±0,93 *	26,60±1,33 **	31,90±1,57	29,7±2,08	31,77±1,36	31,93±0,92
АВР, С	60,00±0,60	54,74±2,04 *	53,60±3,19	55,80±2,77 *	56,90±3,48	60,13±1,85	55,59±1,27 *
ПИ, %	98,40±0,90	95,10±2,01	94,80±3,02	94,80±2,62	100,80±3,93	96,25±1,36	98,84±1,04
ТЭГ:							
R+K, мм	23,3±2,00	15,66±1,28 ***	12,15±1,32 ***	13,50±1,00 ***	15,50±1,96 **	16,16±0,77 **	16,57±0,88 **

<i>Ci</i>	2,06±0,20	3,96±0,32 *	4,56±1,65	3,93±2,13	2,86±1,71	3,43± 0,33 **	3,17±0 ,18 **
<i>МА, мм</i>	48,14±2,40	51,16±1,47	55,40±2,19	53,10±2,13	44,30±3,37	54,48 ±2,13	48,91± 1,07
<i>ИТП, ед</i>	8,20±2,10	20,37±2,52 ***	25,50±2,81 ***	20,20±2,25 ***	11,03±5,38	20,40 ±3,28 **	13,16± 1,17 *
<i>АТШ, %</i>	124,00±16, 20	112,40±8,96	97,26±4,35	125,0±14,9	125,0±28,34	108,85 ±8,05	112,96 ±8,27
<i>ПДФх10³ з/л</i>	3,31±1,04	17,17±4,35*	34,67±8,33	10,0±5,40	12,0±5,86	11,83 ±5,49	8,50±2 ,99

Примечание. Достоверность различий при сравнении с контрольной группой;

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$. *Ci*-биологическая константа свертывания, определяемая по формуле $\frac{MA}{R+K} >$ соответственно по сравнению с контрольной группой $[(239 \pm 13,6) \times 10^9, p < 0,001]$.

При анализе агрегатограмм установлена разная степень агрегации тромбоцитов. Применение в качестве стимуляторов АДФ позволило судить об агрегационной, а коллагена и адреналина – о функциональной способности тромбоцитов. У 20% больных МВ и у 64% при ремиссии уровень максимальной агрегации при стимуляции АДФ превышал в среднем на 20% аналогичные показатели в контрольной группе. Снижение уровня максимальной агрегации при стимуляции АДФ являлось одним из ранних признаков коагулопатии потребления; оно отмечалось у 34% и 28% больных МВ I и II групп соответственно.

Степень дезагрегации тромбоцитов при стимуляции малыми разведениями АДФ позволяла судить о стойкости образованных агрегатов. необратимая агрегация наблюдалась у половины всех больных.

Ослабление функциональной активности тромбоцитов отмечено у половины больных МВ, тогда как у катamnестических больных наблюдалось усиление их функциональной активности. Достоверное повышение уровня ПДФ выявлено у всех больных муковисцидозом. При этом максимальное повышение ПДФ наблюдалось у 2 больных муковисцидозом с признаками хронического легочного сердца, что, по-видимому, обуславливалось выраженными гемодинамическими нарушениями, гипок-

семией и гиперкапнией. Эти изменения сочетались со снижениями активности АТШ.

Положительный протаминсульфатный тест (ПСТ), определяющий наличия в крови РКФМ, отмечен у 56% и 31% больных муковисцидозом I и II групп соответственно. Положительный этаноловый тест наблюдался у одного больного муковисцидозом с латентно текущим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Таким образом, у больных муковисцидозом в период обострения бронхолегочного процесса наблюдались нарушения в плазменном и тромбоцитарном звеньях системы гемостаза, выраженность которых зависела от тяжести состояния больного и распространенности бронхолегочного процесса. Это подтверждается данными корреляционного анализа между клинико-функциональными параметрами и показателями гемостазиограммы. Детальный анализ позволил диагностировать у 50% острых больных МВ и 33,3% катamnестических пациентов хроническую форму синдрома ДВС. Подострая форма синдрома ДВС определена у 15% больных МВ и 4,5% катamnестических пациентов соответственно.

После комплексного лечения, включающего антибиотики, лечебную физкультуру, позиционный дренаж с вибромассажем грудной клетки, муко и бронхолитические препараты (в тяжелых случаях дезинтоксикационная терапия-гемодез, реоглюман, реополиелюкин, какарбаксиллазы, витамины, кардиотропные препараты и др) наблюдали улучшение клинико-функцио-

нальных и гемостазиологических показателей, однако у больных МВ сохранялась хронометрическая и структурная гиперкоагуляция у катам. хрон. Гимперкоали. Кроме того у больных МВ наблюдалось тенденция к снижению активности АТ III. Индивидуальный анализ показал, что лечение у ряда больных не приводило к корреляции нарушений в системе гемостаза, что являлось показанием для включения в комплекс терапевтических мероприятий в/венных инъекции или ультразвуковых ингаляций гепарина (200 мг на 1 кг в

сутки). В результате отмечен положительный клинический эффект и динамика показателей гемостазиограммы. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать для диагностики возможных нарушений гемостаза тромбо-эластографию, исследование агрегационной способности тромбоцитов, ПСТ, определение ПДФ и активности АТIII. В случаях выраженного изменения гемостаза целесообразно в комплексное лечение больных МВ включать гепарин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе II Юбилейный национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых» Ярославль, 2011. С.9-26.

2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.:Медпрактика-М; 2014.

3. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, Am J. REspir.Crit.Care Med. 2013; 187:680-689.

4. Кобьянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином; 2008.

5. Horsley A., Rousseau K., Ridley C. et al. Reassessment of the importance of mucins in determining sputum properties in cystic fibrosis. J.Cyst. Fibros. 2014; 13: 260-266.

6. Abou Alawia M.H., Launspach J.L., Sheets K.A. et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF air-way disease. JCI Insign. 2016: 1 (8): e 87535. DOI: 10.1172/jci.insight.87535.

7. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.к. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия» (печатается с сокращениями). Вопросы современной педиатрии. 2017; 13 (6): 89-95.

8. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. Педиатрия. Журнал им.Г.Н.Сперанского. 2014; 93 (4): 44-55.

9. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М.: Медпрактика-М; 2015.

10. Brivio A., Conese M., Gambazza S. et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. J.Aerosol. Med.Pulm.Drug Deliv. 2016. [Epub ahead of print]. PMID:27149365.

11. Bilton D., Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? Curr.Opin. Pulm. Med. 2014; 20(6): 601-606. DOI:10. 1097/MCP.000000000000010

XÜLASƏ

MUKOVİSSİDOZLU UŞAQLARDA HEMOSTAZ POZĞUNLUQLARININ KORREKSİYASI

Qasımova S.M.¹, Cəfərova T.Y.².
Azərbaycan Tibb Universiteti¹
Naftalan, Qarabağ Resort and SPA²

Açar sözlər: *uşaq, mukovissidoz, hemostaz, heparin.*

Mukovissidoz (MV) müasir uşaq pulmonologiyasının ciddi problemlərindəndir. Xəstəliyin proqnozu əhəmiyyətli dərəcədə bronx-ağciyər sisteminin zədələnmə dərəcəsindən asılıdır. Bu səbəbdən terapevtik taktikanın optimallaşdırılması, yeni effektiv müalicə üsullarının axtarışı MV xəstələrin nəzarətində əsas strategiyayı təyin edir. Patoloji prosesin inkişafında əhəmiyyətli rol oynayan hemostatik pozğunluqlar, mikrosirkulyator, tromboembolik və hemorragik fəsadlar MV-lu xəstələrdə az tədqiq olunmuşdur.

6 aydan 3 yaşa qədər 24 MV xəstə uşaqlarda kəskin dövrdə hemostazın plazma və trombositlər həlqəsində aşkarlanmış dəyişikliklər xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən, bronx-ağciyər prosesinin yayılmasından asılı olmuşdur. Terapevtik tədbirlər siyahısına Ağ naftalan yağının (ANY, lisenziya № 091418) heparinlə birgə (200 mq/kq çəki) ultrasəs inqalyasiyanın tərkibinə daxil edilməsi müsbət klinik nəticəni təmin edir.

SUMMARY

CORRECTION OF DISORDERS OF HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Kasumova S.M.,¹ Jafarova T.Y.²
Azerbaijan Medical University¹
Naftalan, Garabag Resort and SPA²

Keywords: *children, cystic fibrosis, haemostasiogram, heparin.*

Mucoviscidose (Cystic fibrosis. CF) is an important problem of modern pediatric pulmonology. Prognosis is largely determined by the magnitude of the defeat of the pulmonary system. That is why the optimization of therapeutic tactics to find new effective methods of therapy is the basic strategy of patients with CF.

Hemostatic violations playing a significant role in the development of pathological process, occurrence of Microcirculatory, thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with CF little are explored.

The study of 24 patients with CF aged 6 months up to 3 years during acute illness revealed irregularities in plasma and platelet levels of the hemostatic system, the expression of which depended on the severity of the patient's condition, the incidence of lung process. The inclusion in a complex of therapeutic agents white naphthalan oil (BNM «Ağ naftalan yağı» license number 091418) in the form of ultrasonic inhalations together with heparin (200 mg per kg per day) contributes to the positive clinical effect and dynamics of the haemostasiogram.