

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е. В. Скударнов

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Представлен анализ исследования сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза у 124 детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), получавших базисные препараты. Выявлены нарушения различных звеньев гемостаза, которые взаимосвязаны со степенью активности воспалительного процесса, отмечено влияние проводимой базисной терапии на состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у детей с ЮРА, лечившихся гормонами и цитостатиками, характеризовались гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, гемостаз, дети

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к заболеваниям неуточненной этиологии с генетической предрасположенностью. Большую роль в патогенезе заболевания отводят иммунному или аутоиммунному поражению с вовлечением в процесс, наряду с суставами, различных органов и систем, что объясняет полиморфность клинической картины ЮРА [1, 2, 6]. Для заболевания характерно иммунокомплексное поражение микроциркуляторного русла с нарушениями в различных звеньях гемостаза [3—5]. Используемые в лечении ЮРА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) подавляют синтез простагландинов, ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ-1, ЦОГ-2) [6—8], влияют на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [4, 5, 9]. Базисная терапия цитостатиками, а также глюкокортикоидами (ГКС), в большей мере активизирует коагуляционный гемостаз при низкой активности естественных антикоагулянтов, что в значительной мере повышает риск тромботических осложнений [5, 9, 12, 13].

Вопросы состояния гемостаза у детей ЮРА и влияния на него базисных препаратов освещены в литературе недостаточно, поэтому целью нашей работы стало изучение состояния различных звеньев гемостаза и фибринолиза на фоне базисной терапии ЮРА.

Материал и методы

Проведено обследование 124 детей с ЮРА в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $12,6 \pm 1,8$ лет) с длительностью заболевания от 1 месяца до 11 лет. Из них 77 девочек и 47 мальчика. Диагноз ЮРА верифицировался при наличии 4—7 диагностических критериев ЮРА. Суставная форма диагностирована у 98 детей, системный вариант ЮРА у 26 больных. В зависимости от степени активности заболевания больные были распределены на три группы. В I группу были включены 34 ребенка с высокой степенью активности процесса, во II группу — 60 детей с умеренной степенью активности, в III группу — 30 детей низкой степенью активности воспалительного процесса. Серопозитивный вариант выявлен у 25 больных, серонегативный вариант — у 99. Пораже-

ние мелких суставов отмечено у 73, крупных — у 51; в среднем у каждого больного отмечено поражение 2—3 суставов. В дебюте у 1/3 больных отмечались системные проявления болезни: лимфаденопатия, лихорадка, поражения почек, синдром Рейно, миокардит или миокардиодистрофия, ревматоидный увеит, аутоиммунный тиреоидит, васкулит, поражение желудочно-кишечного тракта.

Базисная терапия назначалась в зависимости от активности заболевания. При высокой степени активности больным, согласно рекомендациям [10], проводилась комбинированная терапия: плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метипредом из расчета до 20 мг/кг и циклофосфаном 15—20 мг/кг. Комбинированная терапия проводилась не менее 6—12 месяцев. В качестве базисной терапии у больных I группы назначался метатрексат (МТХ) из расчета 15 мг/м² один раз в неделю и ГКС из расчета 1,5—2,0 мг/кг.

При умеренной активности ЮРА (II группа) базисная терапия МТХ проводилась из расчета 10—12 мг/м² в неделю, доза ГКС составляла 0,5—1,0 мг/кг с постепенной отменой.

При минимальной степени активности (III группа) проводилась базисная терапия МТХ (7,5—10 мг/м² в неделю) в сочетании возрастными дозами НПВП. При назначении комбинированной терапии использовали протоколы, рекомендованные авторами [2, 7, 10, 11].

Целенаправленное обследование включало в себя общие и биохимические анализы крови и мочи, определение электролитов крови и мочи, концентрации циркулирующих комплексов (ЦИК) и криоглобулинов (КГ), ультразвуковое исследование внутренних органов, реовазографию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС). Коагуляционный гемостаз изучался по показателям концентрации фибриногена (Фг) по Clauss, активированного парциального

тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен et al. (1968), по орто-фенатролиновому тесту, выявляющему наличие в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), по В. А. Елькомову, А. А. Момоту (1987), активности антитромбина III по Abildgaard (1970). Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз исследовался на основании подсчета количества тромбоцитов методом фазово-контрастной микроскопии по К. П. Зак и Н. И. Науменко, определения адгезии и агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ, адреналином, ристомидином и коллагеном по Born (1962) в модификации В. Г. Лычова, О. И. Толочко (1974) на агрегометре МАГ-4, определения фактора Виллебранда (ФВ) по О. А. Цигулевой и др. (1978). Фибринолиз определялся по XIIa-зависимому лизису по Г. Ф. Еремину и А. Г. Архипову (1982). Исследование гемостаза проводилось до назначения лечения, 7 и 14 сутки проведения базисной терапии и при выписки больного.

Контрольную группу составили 45 здоровых детей школьного возраста, обследованных в период Всероссийской диспансеризации. Статистическую обработку материала проводили по рекомендациям, суммированным С. Гланцом (1988), с применением пакета прикладных программ.

Результаты исследования и обсуждение

При поступлении у всех больных отмечено нарушение различных звеньев гемостаза и фибринолиза, которые зависели от многих факторов, в том числе от степени активности иммунновоспалительного процесса, а также от проводимой базисной терапии. Исследование системы гемостаза до начала терапии выявило активацию сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и угнетение фибринолиза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с ЮРА до и после лечения

Методы исследования	Контрольная группа n=45	I группа n=27	II группа n=60	III группа n=30
Фактор Виллебранда, %	82,1±4,1	196±13,3* 130,2±9,8*	108±6,3* 91,6±5,5	79,3±4,1 81,3±4,8
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	258±6,4	231±16,1* 229±20,1*	248±15,4 270±14,4	278±15,2 252±12,2
Адгезия тромбоцитов, %	26,8±1,1	43,8±2,1* 37,2±2,2**	36,8±1,9* 30,3±1,5*	28,6±1,7 29,3±1,6
Агрегация индуцированная: АДФ, %	83,1±0,4	98,3±2,2* 69,3±2,0*	76,5±1,4* 72,3±2,1*	79,4±2,1* 58,2±2,3*
адреналином, %	90,4±0,3	106,4±2,3* 87,7±2,4*	88,5±1,9 84,7±3,1*	94,4±2,9* 72,3±2,2*
коллагеном, %	82,1±0,5	76,6±2,5* 65,7±2,5*	69,7±2,0* 73,2±2,5*	82,4±2,7 60,4±1,7*
ристомоцином, %	79,5±0,3	137,1±3,6* 107,4±3,8*	88,6±1,7* 86,4±2,7*	84,4±2,2* 77,3±1,9

Примечания. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. У 7 из 34 больных с высокой степенью активности (I группа) показатели АПТВ соответствовали гипокоагуляции, данные больные исключены из статистической обработки.

ТАБЛИЦА 2. Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза у детей с ЮРА до и после лечения

Методы исследования	Контрольная группа n=45	I группа n=27	II группа n=60	III группа n=30
АПТВ, с	37,6±0,4	29,4±0,3* 32,6±0,2*	33,1±0,4* 34,4±0,3*	36,1±0,35* 36,6±0,24*
Тромбиновое время, с	12,9±0,1	11,4±0,15* 11,9±0,25*	12,6±0,2 12,4±0,2	12,7±0,2 12,6±0,2
Протромбиновое время, с	14,2±0,1	13,1±0,2* 13,9±0,15*	14,2±0,2 14,4±0,15	14,1±0,2 14,2±0,15
Антитромбин III, %	91,8±1,7	81,6±2,1* 87,3±3,2	91,6±3,1 89,2±2,5	90,5±3,4 88,7±3,2
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	5,4±0,11* 4,8±0,23*	4,6±0,12* 3,7±0,32*	3,6±0,24* 3,2±0,25
РФМК, мкг/мл	38,7±0,5	178,3±18,2* 90,5±5,6*	119,4±10,4* 63,3±5,8*	68,2±7,2* 44,2±4,6*
ХЗФ, мин	6,2±0,2	35,2±3,3* 28,4±3,2*	22,5±2,8* 18,1±2,6*	14,1±1,6* 11,2±2,0*

Примечания. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. У 7 из 34 больных с высокой степенью активности (I группа) показатели АПТВ соответствовали гипокоагуляции (41,8±0,25 с), данные больные исключены из статистической обработки.

Наиболее выраженные нарушения гемостаза нами отмечены у детей с высокой степенью активности (I группа). До назначения терапии отмечалось уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с группой контроля, высокая адгезия тромбоцитов и повышенная агрегация на ристомоцин, адреналин, АДФ. Фактор Виллебранда (ФВ) превышал контрольные показатели

в 2—2,5 раза, что свидетельствовало о значительном повреждении эндотелия микроциркуляторного русла. В нарушениях коагуляционного гемостаза до лечения преобладала гиперкоагуляция по основным тестам. Гипокоагуляция выявлена лишь у 7 больных с ЮРА, у которых установлено 4—6 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Исследуя отдельно детей с признаками ДСТ при ЮРА, установлено, что нарушения гемостаза характеризовались сниженным или нормальным уровнем ФВ, снижением АДФ и коллаген агрегации, снижением уровня Фг ($2,9 \pm 0,3$ г/л) на фоне высокой активности заболевания. Данные АПТВ соответствовали гипокоагуляции ($41,8 \pm 0,25$), уровень РФМК ($202,4 \pm 12,3$ мкг/мл) в 4—5 раз превышал контрольные показатели. Гипокоагуляция регистрировалась по ТВ, что усугублялось угнетением XIIа-зависимого лизиса. Выявленные нарушения, вероятно, являются особенностями гемостаза у больных с ЮРА на фоне ДСТ.

По данным литературы [3, 5, 8], гипокоагуляция может быть вторичной и обусловленной высоким уровнем РФМК, обладающих антитромбиновыми свойствами с потреблением факторов свертывания.

Нарушения гемостаза клинически проявлялись петехиальной сыпью, поражением почек («ревматоидная почка»). В динамике на фоне комбинированной терапии у детей с гипокоагуляцией отмечена нормализация показателей гемостаза по АПТВ, ТВ, снижением тромбинемии и активацией фибринолиза.

Гиперкоагуляция у больных I группы подтверждалась данными ТВ, уровень Фг достоверно превышал показатели здоровых детей и у больных II—III групп. В I группе у больных отмечено угнетение ХЗФ и снижение АТ III по сравнению с другими группами наблюдения (табл. 1). Активация гемостаза в острый период проявлялась микроциркуляторными изменениями в виде васкулита, поражением почек, синдромом Рейно. Учитывая повышенное внутрисосудистое свертывание крови, больным проводилась плановая дезагрегационная терапия, назначались активаторы фибринолиза (никотиновая кислота) и мембраностабилизаторы. В наших наблюдениях ДВС — синдром с полиорганной недостаточно-

стью не диагностирован, хотя в литературе имеются сообщения о хронически протекающем ДВС-синдроме [5, 9].

Обследование в динамике на фоне комбинированной терапии зарегистрировало достоверное уменьшение ФВ, снижение адгезии тромбоцитов и замедление агрегации тромбоцитов на основные индукторы. Агрегация на АДФ и коллаген на фоне терапии были ниже, чем в контрольной группе (табл. 2). Изменения коагуляционного звена гемостаза характеризовались: повышением уровня АТ-III, активацией ХЗФ, снижением уровня РФМК и Фг. В динамике уменьшалась гиперкоагуляция по основным тестам (табл. 2).

Во II группе нарушения гемостаза также отмечались. До лечения уровень ФВ превышал показатели у здоровых детей, отмечалось повышение адгезии и агрегации тромбоцитов индуцированной ристомицином, агрегация с адреналином соответствовала норме. Агрегация с АДФ и коллагеном была снижена. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у этой группы больных характеризовались достоверным повышением уровня Фг и РФМК, угнетением фибринолиза по сравнению группой контроля, на фоне терапии по данным показателям отмечалась положительная динамика. До лечения гиперкоагуляция регистрировалась по данным АПТВ, уровень антитромбина III достоверно не отличался от контрольных показателей (табл. 1).

При выписке больных уровень ФВ соответствовал показателям контрольной группы, снизилась адгезия тромбоцитов, хотя она и превышала контрольные показатели. Сохранялись низкие показатели агрегации тромбоцитов на основные индукторы за исключением ристомицина (табл. 2). На фоне терапии сохранялась гиперкоагуляция по АПТВ, гиперфибриногенемия, умеренная тромбинемией по РФМК по сравнению с группой контроля (табл. 2).

У больных с минимальной степенью активности активности (III группа) до назначения лечения и на фоне терапии ФВ и адгезия тромбоцитов соответствовали показателям в контрольной группе. При поступлении отмечались нарушения агрегации тромбоцитов: гипоагрегация с АДФ, гиперагрегация с адреналином и ристомидином. Базисная терапия позволила снизить агрегацию тромбоцитов с АДФ, коллагеном и адреналином.

На 8—12-й день базисной терапии у 12 из 34 больных с ЮРА отмечались положительные пробы на резистентность сосудов, у 5-ти обнаруживалась петехиальная сыпь, что было расценено как тромбоцитопатия, обусловленная приемом НПВП. Показатели коагуляционного гемостаза до лечения характеризовались повышением уровня Фг, тромбинемией угнетением фибринолиза. Показатели АПТВ соответствовали умеренной гиперкоагуляции, достоверных отличий по ТВ, ПТВ не выявлено. На фоне базисной терапии уровень Фг и РФМК нормализовались, сохранялось угнетение фибринолиза и гиперкоагуляция по АПТВ.

Таким образом, при обследовании детей с ЮРА до лечения и на фоне базисной терапии выявлены следующие нарушения системы гемостаза, отражающие повышенное внутрисосудистое свертывание крови:

1. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которые отражают поражение эндотелия микроциркуляторного русла (ФВ, адгезия тромбоцитов, агрегация, индуцированная ристомидином и адреналином), параллельно степени активности процесса;

2. Сдвиг коагуляционного звена гемостаза — гиперкоагуляционная направленность (АПТВ, ТВ), вероятно связанная с повышением концентрации белков острой фазы (Фг) и тромбинемией;

3. Угнетение XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов, которое согласуется со степенью активности процесса.

Базисная терапия снижает агрегационную функцию тромбоцитов, индуцированную АДФ и адреналином, но не улучшает состояния эндотелия сосудистого русла, об этом свидетельствует и сохранение высокой адгезии тромбоцитов, ристомидин агрегация и высокий уровень ФВ. Характерно, что на фоне базисной терапии сохраняется, а иногда даже усиливается, гиперкоагуляционный сдвиг при сниженном уровне РФМК и Фг, что очевидно связано с приемом цитостатиков и глюкокортикостероидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей // Тер. архив. 1998. № 5. С. 37—41.
2. Балабанова Р. М., Егорова О. Н. Новые подходы к терапии ревматоидного артрита // Тер. архив. 1996. № 12. С. 78—82.
3. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. М., 1998.
4. Бокарев И. Н., Шепотин Б. Н., Ена Я. М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев, 1989.
5. Громов А. А. Показатели гемостаза при ювенильном ревматоидном артрите в зависимости от степени активности воспалительного процесса // Педиатрия. 1999. № 4. С. 63.
6. Мазуров В. И., Лиля А. М. Ревматоидный артрит. СПб, 2000.
7. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В. Системное применение ГК при ревматических заболеваниях // Российский медицинский журнал. 1999. Т. 7, № 8. С. 371—377.
8. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В., Шмидт Е. И. Перспективы применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике // Российский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 22. С. 1014—1017.
9. Соловьев О. Н. Нарушения гемостаза при некоторых ревматических болезнях у детей (диагностика и контролируемая терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 1994.
10. Соловьев С. К. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда. М., 1999.
11. Шахбазян И. Е., Алексеева Е. И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита // Международный журнал медицинской практики. 2000. № 4. С. 9—11.
12. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. 1998. Vol. 28, Suppl. 3. P. 50—60.
13. Losoneszj N., Nagj I. Activation of haemostasis by combined chemotherapy // Acta Med. Hung. 1987. № 5. P. 83—103.

E. V. Skydarnov

The basic mechanisms of infringements of system haemostasis at the patients with YRA (up to and on a background of basic therapy)

In clause the analysis of inspection vasculo-thrombocytic, coagulative haemostasis and fibrinolysis at children with the various forms rheumatoid arthritis (RA) received basic preparations is submitted. The infringements of various parts haemostasis are revealed which were interconnected to a degree of activity infammatori of process, the influence spent basic therapy on a condition vasculo-rombocytic of a link haemostasis is marked. The infringements coagulative of a linkhaemostasis at children with RA received hormones and cytostatics were characterized hypercoagulation and oppression fibrinolysis.

Keywords: children, arthritis, haemostasis.