

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

В статье проведен анализ обследования 67 детей с внепеченочным блоком портальной гипертензии. С целью оценки гемостаза всем детям определяли коагуляционный, сосудисто-тромбоцитарный и интенсивности фибринолиза и физиологические антикоагулянты. Больные были разделены на две группы с признаками кровотечения из вен пищевода и без признаков кровотечения. Параметры расширенной коагулограммы позволили охарактеризовать активность естественных антикоагулянтов, систему фибринолиза, факторы свертывания, агрегационную активность тромбоцитов. У большинства больных обеих подгрупп выявлены повышенная активность и концентрация фактора Виллебранда и сниженная агрегационная способность тромбоцитов с АДФ и ристоцетином. Менее частыми изменениями были: увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации D-димера, угнетение XIII-зависимого фибринолиза. После проведенной коррекции в показателях гемостаза отмечалась хронометрическая нормокоагуляция в легком дефицитом факторов, образующих протромбиназу в сочетании с небольшим повышением содержания кровяных пластинок, с нормальной их агрегационной функцией и легким эндотелиозом, нормальным уровнем прогрессивных антитромбинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемостаз; портальная гипертензия; дети.

Dudarev V.A., Galaktionova M. Yu.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

ROLE OF INDICATORS OF THE HEMOSTASIS IN PATHOGENESIS ESOPHAGEAL AND GASTRIC BLEEDINGS AT PORTAL HYPERTENSIA AT CHILDREN

The article analyzes the examination of 67 children with extrahepatic block of portal hypertension. To provide evaluation of hemostasis all children were determined in coagulative, fiber thrombocytic hemostasis, the intensity of fibrinolysis and physiologic anticoagulants. The patients were divided into two groups, one of them is with escape of blood from the esophageal veins, others are not. The parameters of the extended coagulogram allowed to characterize the activity of natural anticoagulants, fibrinolysis system, coagulation factors, aggregative activity of platelets (thrombocytes).

Most patients from both groups were revealed a higher activity, an increased concentration of Willebrand factor, an impaired aggregative capability of platelets with ADP and ristocetin. There were less frequent changes such as an increase in the activity of factor VIII and in the concentration of D-dimer, inhibition of XIII-dependent fibrinolysis. As the result of the correction of hemostasis in hemostatic indicators were observed chronometric normocoagulation with a slight deficit of factors that form prothrombinase combined with a slight increase the blood plates count with their normal aggregation function and mild endotheliosis, and with a normal level of progressive antithrombins.

KEY WORDS: hemostasis; portal hypertension; children.

Портальная гипертензия — тяжелая и нередкая патология, развивающаяся в результате одновременного взаимодействия двух факторов: повышения оттока венозной крови из портальной системы с одной стороны, и увеличение притока крови в портальную систему — с другой. В детской практике она опасна своими клиническими проявлениями, сложностью оперативной коррекции, серьезным прогнозом для здоровья и жизни детей (Ю.Ф. Исаков, 1998, Э.А. Степанов, 1998; В.А. Скобелев, 2007) [1, 5]. В большинстве случаев у детей встречается внепеченочная форма блокады портального кровообращения.

Пищеводно-желудочное кровотечение — основное осложнение внепеченочной портальной гипертензии и причина обращения к врачу (А.Ф. Леонтьев, 1990;

А.Ю. Разумовский, 1990; А.Е. Александров, 1994). Кровотечения из варикозных вен могут проявляться в любом возрасте, и являются манифестирующим симптомом заболевания у 63 % больных. Именно кровотечения и являются наиболее угрожающим жизни больного симптомом [2]. За остановку кровотечения в нашем организме отвечает гемостаз. Система гемостаза — биологическая система, благодаря которой обеспечивается, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановка кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях [3, 4]. Снижение уровня коагуляционных факторов, количественный и качественный дефицит тромбоцитов составляют две главные причины нарушений в системе гемостаза у детей с данной патологией, вызывая осложнения как в до-, так и в послеоперационном периоде [5-7]. Адекватная коррекция гемостаза и своевременная заместительная терапия делает прогноз заболевания более предсказуемым и благоприятным (А.И. Воробьев, 2001).

Корреспонденцию адресовать:

ДУДАРЕВ Вадим Александрович,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России.
Тел.: +7-913-513-53-33.
E-mail: dudarev-va@yandex.ru

Цель исследования — изучение роли свертывающей и противосвертывающей системы крови в патогенезе рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В городской клинической больнице № 20 имени И.С. Берзона, хирургическом отделении № 1 на обследовании и лечении находились 67 детей с внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ). Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Наибольшее число — 45 больных (67,2 %) были в возрасте 4-10 лет. С целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения всем детям проводились общеклинические и специальные диагностические методы исследования. В лабораторных методах исследования внимание акцентировали на выраженности синдрома гиперспленизма. С целью оценки гемостаза всем детям определяли показатели, характеризующие оценку коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного звена, внутрисосудистого свертывания крови и интенсивности фибринолиза и физиологические антикоагулянты.

Нормативные показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза были определены у 25 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. При анализе не выявлено разницы показателей коагуляции у детей различных возрастных групп, что позволило вывести средние значения этих величин свертывающей системы крови.

Весь цифровой материал подвергнут необходимой статистической обработке с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, коэффициента корреляции, ошибки достоверности коэффициента корреляции. В пакете прикладных программ STATISTICA при $p < 0,05$ группы имеют значимые различия, при $p < 0,001$ — высокозначимые различия. С помощью непараметрического критерия Спирмена были выявлены значимые корреляции между входящими параметрами и полученными в ходе исследования результатами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами, послужившими основанием для обращения к врачу и обследования явились: а) абдоминальный болевой синдром, б) спленомегалия, в) кровотечение из ВРВ пищевода и желудка. При сборе анамнестических сведений выявлено, что у 18,1 % ($p < 0,001$) отмечалось длительное заживление пупочной ранки в неонатальном периоде, причи-

ной которого явились в 5,2 % омфалит и в 12,9 % ($p < 0,001$) — патологические выделения из пупочной ранки не воспалительного характера (кровянистое отделяемое). Однако в большинстве случаев самочувствие детей оставалось удовлетворительным и единственный признак заболевания — увеличенная селезенка — обнаруживался при профосмотрах.

В 1/3 случаев причиной обращения к врачу являлось желудочно-кишечное кровотечение. Пищеводно-желудочные кровотечения имели место у 16 больных (23,9 %; $p < 0,001$), причем в возрасте до 3 лет — у 6 (37,5 %), 4-10 лет — у 8 (50 %), старше 10 лет — у 2 (12,5 %), повторные кровотечения — у 6 больных (9,0 %). Кровотечения, как правило, были средней и тяжелой степени, но у ряда больных носили профузный характер. В 50 % случаев кровотечению предшествовали недомогание, боли в эпигастрии, повышенные температуры, тошнота, в последующем — рвота со сгустками несвернувшейся кровью, в остальных случаях кровотечения возникли без каких-либо предшествующих симптомов.

При объективном исследовании живот у большинства больных был увеличен в объеме за счет спленомегалии. В 100 % случаев обнаружено увеличение селезенки в пределах 3-4 см из-под края реберной дуги, в ряде случаев селезенка достигала уровня пупка и передне-верхней ости левой подвздошной кости. Значительное увеличение селезенки создавало видимость на глаз асимметрию передней брюшной стенки. Селезенка была плотной наощупь, умеренно подвижной, пальпаторно безболезненной. Увеличение печени не выявлено. Усиление рисунка вен передней брюшной и грудной стенок обнаружено у 29 больных (43,3 %), в основном у детей старшего возраста.

Следует отметить, что часть больных поступала в гематологическое отделение по поводу увеличенной селезенки, где дети обследовались с целью исключения заболевания крови, часто лечились в инфекционных стационарах с «кишечной инфекцией» неясной этиологии.

Дети с ВПГ, осложненной пищеводно-желудочным кровотечением — 6 (8,9 %) — поступали в тяжелом состоянии. При средне-тяжелой степени кровопоте-

Таблица 1
Распределение детей с внепеченочной портальной гипертензией по возрасту и полу
Table 1
Distribution of children with extrahepatic portal hypertension by age and sex

Пол	Возраст				Всего
	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет	> 11 лет	
Мальчики	3	9	14	5	31 (46,3 %)
Девочки	10	13	9	4	36 (53,7 %)
Всего	13 (19,4 %)	22 (32,9 %)	23 (34,3 %)	9 (13,4 %)	67 (100 %)

Сведения об авторах:

ДУДАРЕВ Вадим Александрович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: dudarev-va@yandex.ru

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: myugal@mail.ru

ри отмечались слабость, адинамия, бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Иногда кожные покровы и видимые слизистые имели слабо-желтушную окраску. В зависимости от кровопотери обнаруживались нарушения периферической и центральной гемодинамики: учащение. Средние показатели состава периферической крови у детей с ВБПГ (31 больной) без проявлений эпизодов кровотечения и больные с ВБПГ (37 больных) с продолжающимся кровотечением.

Достоверных различий по параметрам красной крови в подгруппах больных ВПГ без кровотечения и ВПГ с кровотечением не выявлено (табл. 2). Анемия диагностирована более чем у половины больных каждой подгруппы. У большинства из них выявлена анемия легкой степени (гемоглобин не менее 90 г/л). Все больные, включая больных с глубокой анемией, были адаптированы к низким цифрам гемоглобина и не нуждались в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы.

Параметры расширенной коагулограммы позволили охарактеризовать активность естественных антикоагулянтов, систему фибринолиза, факторы свертывания, агрегационную активность тромбоцитов. У большинства больных обеих подгрупп выявлены повышенная активность и концентрация фактора Виллебранда и сниженная агрегационная способность тромбоцитов с АДФ и ристоцетином. Менее частыми изменениями были: увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации D-димера, угнетение XIIIa-зависимого фибринолиза (табл. 3).

Полученные данные у больных с ВПГ свидетельствовали о сохранении слабовыраженной хронометрической гипокоагуляции за счет дефицита факторов свертывания протромбинового комплекса в сочетании с легкой тромбоцитопенией и повышенной их агрегационной функцией, выраженным эндотелиозом, активацией системы фибринолиза.

Таким образом, у больных с ВПГ с эпизодами кровотечения отмечалось развитие тромбгеморрагических осложнений.

При лечении больных с ВПГ для коррекции выявленных изменений проводилась инфузионная терапия из расчета 20-30 мл на кг массы тела в сутки, включающая глюкозо-солевые растворы, назначали крове-заменители декстранового ряда, антиоксидантную терапию (витамины Е, А, С, эссенциале, глутаминовая кислота). Назначали дробное введение крови по 50 мл, криоплазму по 50-100 мл в сутки.

Это позволило у больных с ВПГ после проведенной терапии стабилизировать ла-

Таблица 2
Характеристика анемии у больных в подгруппах
Table 2
Characterization of anemia in patients in subgroups

Степень тяжести анемии	Уровень гемоглобина	Больные ВБПГ (без кровот.) (n = 31)	Больные ВБПГ (с кровот.) (n = 37)
Всего с анемией		24 (60 %)	19 (59 %)
Легкая	90 г/л ≤ Hb < 120 г/л	19 (48 %)	16 (50 %)
Средняя	70 г/л ≤ Hb < 90 г/л	2 (5 %)	2 (6 %)
Тяжелая	Hb < 70 г/л	3 (7 %)	1 (3 %)

Примечание: * - статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой (P < 0,05).

Note: * - statistically significant differences compared to the control group (P < 0.05).

бораторные показатели в развернутом анализе крови, в коагулограмме отмечалась хронометрическая нормокоагуляция в легком дефицитом факторов, образующих протромбиназу в сочетании с небольшим повышением содержания кровяных пластинок, с нормальной их агрегационной функцией и легким эндотелиозом, нормальным уровнем прогрессивных антитромбинов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей с ВПГ с признаками кровотечения отмечалась слабовыраженная хронометрическая гипокоагуляция за счет дефицита К-витами-

Таблица 3
Показатели гемостаза у больных с ВБПГ
Table 3
Indicators of hemostasis in patients with VBPG

Показатели гемостаза	Норма	Больные ВБПГ (без кровотечений)	Больные ВБПГ (с кровотечениями)
АЧТВ, сек.	44,09 ± 0,65	50,0 ± 1,42*	48,87 ± 1,41*
ПВ, сек.	16,39 ± 0,23	19,12 ± 0,68	19,12 ± 0,67*
ТВ, сек.	14,73 ± 0,1	15,1 ± 0,27	15,16 ± 0,26
Фибриноген, г/л	3,3 ± 0,79	3,62 ± 0,36	3,02 ± 0,36
ОФТ, г/лх10 ⁻²	До 3,5	2,38 ± 0,58	3,38 ± 1,58
XIIIa фибринолиз, мин.	6,0 ± 0,15	11,8 ± 2,26*	14,75 ± 2,25*
ФВ, %	92,95 ± 4,5	105 ± 12,95	230,95 ± 12,9*
К-во тромбоцитов, 10 ⁹ /л	219,7 ± 11,5	137 ± 18,5*	117,33 ± 18,5*
Агрегация Тромбин, сек.	21 ± 2,5	17,75 ± 1,15	19,75 ± 1,15
Ристоцетин, сек.	19 ± 1,9	17,38 ± 2,05	16,38 ± 1,05
АДФ, %	44	88	81*
Антитромбин III, %	100,8 ± 2,8	106 ± 8,65	102,17 ± 8,64

Примечание: * - статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой (P < 0,05).

Note: * - statistically significant differences compared to the control group (P < 0.05).

Information about authors:

DUDAREV Vadim Aleksandrovich, candidate of medical science, docent, chair of pediatric surgery with course of post graduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: dudarev-va@yandex.ru

GALAKTIONOVA Marina Yur'evna, doctor of medical science, docent, head of the chair of polyclinic pediatrics and propedeutics of childhood disease with course of post graduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: myugal@mail.ru

зависимых факторов (VII, X, IX, II) в сочетании с дисфибриногемией, умеренной тромбоцитопенией, тромбоцитопатией и повышением их агрегационной функции на фоне активации тромбоцитов, повышения активности сосудистого компонента и угнетения внутреннего механизма активации фибринолиза. АТ III был в пределах нормальных показателей. Комплексная сосудистая терапия носит этиотропный характер: воздействуя на венозное русло и гемореологию, сосудистая терапия уменьшает процессы воспаления

и тромбообразования, тем самым купирует явления хронической венозной недостаточности в системе воротной вены.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Drozdov AV. Algorithm of diagnostics and methods of surgical correction of extrahepatic form of portal hypertension in children: cand. med. sci. abstracts dis. M., 2002. 24 p. Russian (Дроздов А.В. Алгоритм диагностики и методы хирургической коррекции внепеченочной формы портальной гипертензии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 24 с.)
2. Voronkova EV, Lukina EA et al. Hemostasis disorders in patients with portal thrombosis. Clinical haemostasiology and hemorheology in cardiovascular surgery: Proceedings of the Third All-Russian Scientific Conference. M., 2007. P. 53. Russian (Воронкова Е.В., Лукина Е.А. и соавт. Нарушения гемостаза у больных с портальными тромбозами // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Матер. 3-й Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 53.)
3. Mansurov N.H. Portal hypertension: pathophysiology, classification, diagnosis and management of patients. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997; (3): 69-72. Russian (Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. № 3. С. 69-72.)
4. Scherzinger AG. Tactics for acute bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2001; (3): 40-42. Russian (Шерцингер А.Г. Тактика при острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 3. С. 40-42.)
5. Chin AC, Thow F, Superina RA. Previous portal hypertension surgery negatively affects results of mesenteric to left portal vein bypass. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43(1): 114-119.
6. El-Rifai N, Mention K, Guimber D, et al. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45(1): 137-40.
7. Lukina E., Sysoeva E. Genetic polymorphism of hemocoagulation factors in patients with prehepatic portal hypertension. Abstract book of the Falk Symposium № 161, Future Perspectives in Gastroenterology. Germany, 2007. Abstr. N 29.

