Е.В. Скударнов, Ю.Ф. Лобанов, В.В. Ковалев, О.А. Григоревская

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Барнаул, РФ

В статье представлены результаты обследования системы гемостаза у 124 больных ювенильным ревматоидным артритом. Установлена зависимость системы гемостаза от активности иммуновоспалительного процесса и наличия признаков дисплазии соединительной ткана (ДСТ). Выявлена активация различных звеньев гемостаза. Определены особенности гемостаза у детей с ДСТ.

Ключевые слова: *ювенильный ревматоидный артрит, система гемостаза, дети, дисплазия соединительной ткани.*

Authors present results of blood clotting system examination in 124 children with juvenile rheumatoid arthritis. The study showed dependence of clotting system state on activity of immune-mediated inflammatory process and on presence of connective tissue dysplasia (CTD) signs. Activation in different links of clotting system was detected, and peculiarities of clotting state in children with CTD were described.

Key words: *juvenile rheumatoid arthritis, hemostasis blood clotting system, children, connective tissue dysplasia.*

Контактная информация:
Скударнов Евгений Васильевич – д.м.н., проф. каф. педиатрии № 1 с курсом детских инфекций, декан старших курсов педиатрического факультета ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава
Адрес: 656019 г. Барнаул, пр-т Ленина, 40, офис 310
Тел.: (3852) 36-91-79, **E-mail:** sev310@mail.ru
Статья поступила 1.03.10, принята к печати 26.01.11.

В патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) патология гемостаза занимает одно из ведущих мест среди общепатологических процессов. Нарушения системы гемостаза у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) развиваются значительно чаще, чем диагностируются вследствие их умеренной выраженности и нередко малосимптомного течения. В основе системных проявлений РЗ, в том числе и нарушений гемостаза, у детей с ЮРА лежат несколько патологических механизмов как иммунной, так и неиммунной природы, а патология гемостаза принимает непосредственное участие в реализации иммунокомплексных механизмов воспалительного процесса [1–3].

Многие исследователи выявили существенные нарушения в иммунной системе при РЗ, основным пусковым механизмом у этих больных является иммунокомплексное поражение различных органов и систем. При ЮРА в реализации иммунокомплексного воспаления в настоящее время большое значение придают цитокинам, в исследованиях отмечена взаимосвязь между содержанием различных цитокинов с экстраартикулярными проявлениями и активностью ревматоидного воспаления [1, 4–6]. Закономерно, что при РЗ наиболее часто отмечаются нарушения гемостаза и фибринолиза, а патология гемостаза во многом определяет характер течения, полиморфизм клинических проявлений и прогноз заболеваний [1, 6–9].

Основная роль в поддержании нормального функционирования гемостаза принадлежит эндотелиальным клеткам микроциркуляторного русла, которые вырабатывают ингибиторы свертывания крови: антитромбин активируется гепариносульфатом, а протеин С – тромбомодулином в комплексе с тромбином. Кроме того, эндотелиальные клетки выделяют тканевой активатор плазминогена, стимулируют фибринолиз, а также фактор Виллебранда (ФВ), который является связывающим звеном между сосудисто-тромбоцитарным и коагуляционным гемостазом. Иммунная или аутоиммунная агрессия у больных РЗ приводит к поражению эндотелия сосудистого русла, активации гемостаза и потреблению физиологических антикоагулянтов [1, 3, 4, 7].

В последние десятилетия установлено, что иммунокомплексная патология у больных РЗ имеет схожие патогенетические механизмы, которые и лежат в основе нарушений различных звеньев гемостаза. В частности, тромбинемия, которая является основным маркером внутрисосудистого свертывания крови, лежит в основе тромботических нарушений венозного и артериального русла и поражения почек [1, 7–9].

По данным большинства исследователей, при ЮРА чаще отмечается гиперкоагуляция с активацией системы гемостаза. В то же время на показатели гемостаза влияет и проводимая базисная терапия РЗ, что необходимо учитывать при оценке лабораторных данных [1, 3, 9].

Цель работы – оценить состояние системы гемостаза и выявить особенности патологии гемостаза у больных ЮРА.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач были обследованы 124 ребенка с ЮРА в возрасте от 2 до 16 лет, из них 77 (62,1%) девочек и 47 (37,9%) мальчиков. Диагноз ЮРА устанавливали при наличии не менее 4 основных диагностических критериев артрита. Контрольную группу по исследованию системы гемостаза составили 30 здоровых детей аналогичного возраста и пола.

По степени активности заболевания больные ЮРА были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 18 детей с высокой активностью процесса (системный вариант ЮРА), во 2-ю группу – 60 детей с умеренной степенью активности, в 3-ю группу – 34 ребенка с минимальной степенью активности заболевания. В отдельную группу выделены 12 (9,6%) детей с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Показатели гемостаза исследовали в первые 2 дня с момента поступления в стационар до назначения базисной терапии.

Оценку состояния системы гемостаза проводили по следующим параметрам:

1) сосудисто-тромбоцитарный гемостаз:

- подсчет количества тромбоцитов в камере Горяева методом фазовоконтрастной микроскопии по Н.И. Тарасовой (1979);
- определение адгезии тромбоцитов; агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, коллагеном и ристомицином по Born в модификации В.Г. Лычева и О.И. Толочко (1974);
- определение ФВ по Evans и Osten в модификации К.М. Бышевского и О.А. Цигулевой (1977);

2) коагуляционный гемостаз:

- активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968);
- протромбиновое время (ПТВ) по Quick (1935);
- тромбиновое время (ТВ) по Biggs, Macfarlane (1962);
- концентрация фибриногена в плазме по методу Clauss (1957);
- определение активности антитромбина III (АТ-III) по Adidgaard (1970);
- количественный фенантролиновый тест (ОФТ), выявляющий тромбинемию по наличию в плазме растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987);
- XIIa-зависимый лизис эуглобулинов или Хагеман-зависимый фактор (ХЗФ) по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову (1982);
- исследование скорости аутополимеризации мономеров фибрина (АП ФМ) по А.Ш. Бышевскому (1985).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных нами комплексных исследований системы гемостаза у наблюдаемых пациентов показали наличие разнонаправленных сдвигов во всех звеньях гемостаза. У большинства обследованных больных ЮРА в активной стадии отмечались нарушения различных звеньев гемостаза.

При высокой активности процесса в первую очередь изменялись показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что характеризовалось изменением числа тромбоцитов и нарушениями их адгезивной и агрегационной активности. Количество тромбоцитов у больных ЮРА колебалось в значительных пределах (от 248±15,4 до 386±16,1 $\cdot 10^9$/л), что зависело от степени активности заболевания ($p<0,05$). При системных вариантах ЮРА изменения количества тромбоцитов, вероятно, были связаны с появлением функционально неполноценных тромбоцитов и потреблением их при повышенном свертывании крови. Основные виды нарушений гемостаза при различной активности ЮРА отражены в табл. 1.

Сосудисто-тромбоцитарные нарушения у 23 больных ЮРА проявлялись наличием петехиальной сыпи, у 19 детей отмечены эпизоды носовых кровотечений. Данные клинические симптомы характерны для тромбоцитарных дисфункций.

Повышение ФВ ($p<0,01$) выявлено у значительной части больных ЮРА, что отражало степень повреждения микроциркуляторного русла. Уровень ФВ зависел от степени активности ЮРА и более высокое его содержание (196,2±13,3%) отмечено при высокой активности заболевания.

У большинства больных с высокой активностью ЮРА регистрировалось усиление процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцированных такими индукторами, как адреналин, коллаген и ристомицин ($p<0,01$), что было связано с иммунокомплексным поражением эндотелия микроциркуляторного русла. У части больных отмечалась парциальная тромбоцитопатия со снижением АДФ-агрегации ($p<0,01$) (табл. 1).

Наряду с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза нами выявлена активация и коагуляционного гемостаза, о чем свидетельствовали повышение уровня фибриногена ($p<0,01$) и высокая тромбинемия. Уровень РФМК (183,5±18,5 мкг/мл) в плазме крови при высокой активности заболевания значительно превышал показатели контрольной группы (табл. 1). При минимальной активности заболевания отмечено умеренное повышение РФМК ($p<0,05$).

Одним из основных показателей коагуляционного звена гемостаза является уровень физиологических антикоагулянтов (АТ-III). Снижение уровня АТ-III на 5–10% нами отмечено при системном варианте ЮРА. Тромбинемия и снижение уровня АТ-III являются основными критериями текущего внутрисосудистого свертывания крови и являются основной причиной развития тромбогеморрагических осложнений при ЮРА. Наличие геморрагической сыпи при высокой активности заболевания нами отмечено у 16 детей. У этих больных также выявлялась гиперкоагуляция по АПТВ (29,4±0,3 с), которая зависела от степени активности иммуновоспалительного процесса (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных ЮРА с различной степенью активности заболевания

Показатели	ЮРА, активность I степени (n=34)	ЮРА, активность II степени (n=60)	ЮРА, активность III степени (n=18)	Контрольная группа (n=30)
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	260±10,2	248±15,4	386±16,1	258±6,4
Фактор Виллебранда, %	79,3±4,1	128,4±6,3**	196,2±13,3**	82,1±4,1
Адгезия тромбоцитов, %	26,6±1,7	36,8±1,9 **	43,8±2,1**	26,8±1,1
Агрегация индуцированная, %:				
АДФ	81,4±2,1	76,5±1,4*	70,3±2,2**	83,1±0,4
Адреналином	92,2±2,9	94,5±1,9 *	106,4±2,3**	90,4±0,3
Коллагеном	82,5±2,7	84,7±2,0	96,6±2,5**	82,1±0,5
Ристомицином	81,3±2,1	86,5±1,7*	137,1±3,6**	79,5±0,3
АПТВ, с	36,1±0,3	33,1±0,4*	29,4±0,3**	37,6±0,4
ТВ, с	12,7±0,2	12,5±0,2	11,4±0,15**	12,9±0,1
ПТВ, с	14,1±0,2	13,9±0,2	13,1±0,2**	14,2±0,1
АТ-III, %	88,5±3,4	89,6±3,1	81,6±2,1**	91,8±1,7
Фибриноген, г/л	3,6±0,24	4,8±0,12*	6,2±0,11**	3,1±0,1
РФМК, мкг/мл	58,2±7,2*	79,4±10,4**	183,5±18,5**	38,7±0,5
ХЗФ, мин	8,1±3,3	22,5±2,8*	35,2±1,6**	6,2±0,2
АПФМ, с	15,2±0,3	14,7±0,2	12,6±0,3**	14,9±0,1

Здесь и в табл. 2: *$p<0,05$ и **$p<0,01$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели гемостаза у больных ЮРА с клиническими маркерами ДСТ

Показатели	ДСТ (n=12)	Контрольная группа (n=30)
Фактор Виллебранда, %	90,1±10,3	82,1±4,1
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	294±12,5*	258±6,4
Адгезия тромбоцитов, %	28,8±2,2	26,8±1,1
Агрегация индуцированная, %:		
АДФ	70,4±1,5**	83,1±0,4
Адреналином	92,4±2,2	90,4±0,3
Коллагеном	67,2±2,1**	82,1±0,5
Ристомицином	81,2±1,5	79,5±0,3
АПТВ, с	44,3±0,3**	37,6±0,4
ТВ, с	13,8±0,2**	12,9±0,1
ПТВ, с	14,6±0,3	14,2±0,1
АТ-III, %	82,2±2,5*	91,8±1,7
Фибриноген, г/л	3,2±0,2	3,1±0,1
РФМК, мкг/мл	190,3±16,7**	38,7±0,5
ХЗФ, мин	31,2±5,1**	6,2±0,2
АПФМ, с	17,2±0,2**	14,9±0,1

У больных с геморрагическим синдромом регистрировались нарушения кинетики конечного этапа свертывания крови в виде ускорения скорости полимеризации фибринмономерных комплексов (АПФМ). Нарушения данного этапа свертывания крови подтверждались и ускорением тромбинового времени ($p<0,01$). Скорость полимеризации мономеров фибрина (12,6±0,3 с) была взаимосвязана с концентрацией РФМК (183,5±18,5 мкг/мл) и фибриногена (6,2±0,11 г/л) в плазме крови, что подтверждается наличием прямой корреляции между фибриногеном, тромбинемией и скоростью полимеризации мономеров фибрина ($r=0,58$; $r=0,64$; $p<0,01$).

Данные показатели гемостаза совпадают с характеристиками синдрома хронического микротромбоваскулита. При высокой активности заболевания нарушения коагуляционного звена гемостаза усугублялись угнетением XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов ($p<0,01$). Замедление фибринолиза (ХЗФ=35,2±1,6 мин) у больных ЮРА, вероятно, было обусловлено иммунокомплексным повреждением эндотелия микроциркуляторного русла и сниженной выработкой тканевого активатора плазминогена. О компенсированном течении микротромбоваскулита свидетельствуют умеренное снижение физиологических антикоагулянтов и отсутствие полиорганной недостаточности.

Показатели различных звеньев гемостаза у больных ЮРА с фенотипическими признаками ДСТ имели свои характерные особенности. Нами установлено, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных ЮРА на фоне ДСТ могут протекать с нормальным уровнем ФВ (90,1±10,3%) (табл. 2).

При обследовании было выявлено, что для этих больных было закономерно наличие парциальной тромбоцитопатии со снижением АДФ и коллаген-агрегации ($p<0,01$). Количество тромбоцитов у больных ЮРА с фенотипическими признаками ДСТ достоверно не отличалось от группы контроля. Клинически тромбоцитопатия у больных ЮРА на фоне ДСТ проявлялась наличием положительных эндотелиальных проб у 12 больных и спонтанных носовых кровотечений у 7 детей.

Показатели коагуляционного звена гемостаза у этой группы больных характеризовались гипокоагуляцией по АПТВ (44,3±0,3 с), высоким уровнем тромбинемии, угнетением XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов (31,2±5,1 мин) и умеренным снижением уровня естественных антикоагулянтов ($p<0,01$). Уровень РФМК у больных ЮРА на фоне ДСТ значительно превышал показатели контрольной группы ($p<0,01$). Концентрация фибриногена (3,2±0,2 г/л) у обследованных нами больных с маркерами ДСТ достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, что не отражало степени активности иммунокомплексного заболевания (табл. 2).

Нарушения кинетики конечного этапа свертывания крови у больных с признаками ДСТ характеризовались удлинением тромбинового времени и замедлением времени полимеризации фибринмономерных комплексов, что характерно для хронически протекающего микротромбоваскулита.

Проведенные нами исследования показали, что индивидуальный гемостазиологический профиль больного ЮРА может зависеть от вклада двух основных составляющих:

1) нарушений системы гемостаза у детей с фенотипическими признаками ДСТ, не связанных с основным заболеванием;

2) реактивных изменений системы гемостаза, обусловленных патогенезом основного заболевания.

Также при анализе показателей гемостаза у больных ЮРА следует учитывать основные пути влияния лекарственных препаратов на систему гемостаза: 1) стойкая тромбинемия и гиперкоагуляция на фоне применения глюкокортикоидов и цитостатиков; 2) тромбоцитопения при назначении цитостатиков; 3) тромбоцитопатия (угнетение агрегации тромбоцитов) у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты [3, 6, 8, 9].

Поэтому при назначении лекарственной терапии необходимо оценивать исходные показатели гемостаза и проводить лабораторный мониторинг данных показателей на фоне лечения. Особого внимания требуют пациенты с маркерами ДСТ и антифосфолипидного синдрома, нередко имеющие исходные нарушения различных звеньев гемостаза.

Заключение

Таким образом, нарушения различных звеньев системы гемостаза у больных ЮРА могут протекать разнообразно: от сосудисто-тромбоцитарных нарушений в виде повышения уровня ФВ, парциальной тромбоцитопатии с нарушением агрегационных свойств тромбоцитов до хронически протекающего компенсированного внутрисосудистого свертывания крови, микротромбоваскулита с нарушениями кинетики конечного этапа свертывания крови и умеренным снижением уровня физиологического антикоагулянта. Патология гемостаза у больных ЮРА зависит от степени активности заболевания и наличия признаков ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.* Ювенильный ревматоидный артрит. М.: «Веди», 2007: 359 с.

2. *Лыскина Г.А., Шахбазян И.Е.* Рациональная терапия ювенильного ревматоидного артрита у детей раннего возраста. Рос. пед. журнал. 2003; 1: 14–17.

3. *Скударнов Е.В.* Роль нарушений гемостаза при системных заболеваниях соединительной ткани у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2005.

4. *Cid MC, Monteagudo J, Oristrell J et al.* Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis. Ann. Rheum. Dis. 1996; 55: 927–930.

5. *Craig P, Fischer MD.* Glucocorticoid- dependent induction of interleukin-6 receptor expression in human hepatocytes facilitates interleukin-6 stimulation of amino acid transport. Ann. Surg. 1996; 223: 610–619.

6. *Cariou R, Tobelem G, Bellucci S.* Effeect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells: inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. Thromb. Haemost. 1998; 60: 54–60.

7. *Клюквина Н.Г.* Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение. Леч. врач. 2005; 4: 26–30.

8. *Решетняк Т.М., Алекберова З.С.* Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Врач. 2000; 9: 6–9.

9. *Баркаган З.С.* Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: «Ньюдиамед», 2000: 142 с.