

рования скорости ауто- (реже гетеро-) полимеризации МФ, по сравнению с умеренным удлинением времени свертывания в тестах с тромбином и ядом щитомордника (анцистрононовый тест);

3-е место (12,5%) — ДФГ с наличием ингибиторов полимеризации МФ в плазме, обнаруживаемая чаще у больных с микротромбоваскулитом иммунного генеза и характеризующаяся удлинением скорости гетерополимеризации МФ при явлениях гипокоагуляции как в тромбиновом, так и анцистрононовом времени, при этом при добавлении нормальной (донорской) плазмы к плазме больного указанные нарушения свертывания не корректируются. Методом выбора в терапевтической программе у данной категории пациентов являлся дискретный плазмаферез.

Значительно реже (в 3,84% наблюдений) определялись ДФГ с нарушением отщепления обоих фибринопептидов (А и В) при сочетанном удлинении эхитоксового и анцистрононового времени. Исключительным раритетом являлся вариант аномалии фибриногена, характеризующийся нарушением чувствительности последнего к плазмину, выявленный лишь у одного больного. Указанные феномены обнаруживались на основании сопряженного угнетения ХПа-зависимого фибринолиза по спонтанному и стрептазо-индуцированному лизису эуглобулинового сгустка при нормальной активности плазминогена. При этом не выявлены формы ДФГ, связанной с нарушением стабильности фактора ХПа [1, 13, 14], хотя у 3 (9,3%) больных

с наследственными тромбоцитопатиями был обнаружен дефицит фибринстабилизирующего фактора.

Выводы

1. ДФГ является частым спутником таких распространенных среди детей наследственных форм патологии, как тромбоцитопатия, гемофилия и СМД, во многом влияет на их клиническую симптоматику, особенности течения и прогноз.

2. При сочетании указанных геморрагических заболеваний с СМД дисфибриногемия встречается более чем в 90% случаев, о чем свидетельствуют увеличение анцистрононового и эхитоксового времени свертывания, а также замедление скорости аутополимеризации МФ.

3. При геморрагическом васкулите, протекающем на фоне СМД, ДФГ регистрируется у 84% детей. При этом в клинической картине заболевания, наряду с васкулитно-пурпурным типом кровоточивости, имеют место экхимозы и петехии на коже, характерно также упорно рецидивирующее либо затяжное течение васкулита.

4. При ДВС-синдроме ДФГ имеет приобретенный характер и связана с ингибирующим действием РФМК и МФ на процесс полимеризации МФ («заблокированный» фибриноген). При этом ДФГ существенно усугубляет расстройства в системе свертывания крови, вызванные гипофибриногемией и тромбоцитопенией, что требует раннего применения с заместительной целью трансфузий СЗП и/или рекомбинантных факторов свертывания.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 3/2005, приложение № 2.

© Коллектив авторов, 2004

Н.В. Болотова, В.Ф. Киричук, Н.В. Николаева

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, РФ

Общая антитромботическая активность сосудов (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) определялась у 62 детей, страдающих сахарным диабетом, и у 30 здоровых детей. Было выявлено, что антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенки сосудов была достоверно снижена у всех больных сахарным диабетом по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Антитромботическая активность стенки сосуда снижалась по мере нарастания длительности заболевания. Эти изменения имеют место уже на ранних стадиях диабета и нуждаются в своевременной медикаментозной коррекции.

Authors studied general antitrombogenic activity of vessels wall (including antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity) in 62 children with diabetes mellitus and in 30 healthy children as control group. They showed that antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity

was significantly decreased of all the cases of diabetes mellitus in comparison with control ($p<0,001$). There was correlation between the degree of vessel wall antithrombogenic activity changes and diabetes duration. These changes occurs even in early stage of diabetes and needs in timely pharmacologic correction.

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности, что обусловлено его широким распространением практически во всех странах мира, тенденцией к увеличению его частоты, тяжестью многочисленных осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности больных [1, 2]. Одним из основных клинико-анатомических проявлений СД является поражение сосудистой системы и, прежде всего, сосудов почек, глаз, нижних конечностей [2]. Современные представления о механизмах развития диабетических ангиопатий основываются на признании важного значения изменений структуры и функции эндотелия микрососудов, нарушения функционирования тромбоцитов, избыточной продукции свободных радикалов [3—5]. Однако в силу сложности, многофакторности и гетерогенности патологического процесса патогенез диабетических ангиопатий до конца не изучен. Это определяет целесообразность всестороннего и комплексного изучения системы гемостаза, в том числе состояния сосудистой стенки, при СД с целью оптимизации лечения больных. В литературе отсутствуют данные комплексного изучения состояния тромборезистентности стенки сосудов при СД у детей, что послужило поводом для настоящего исследования.

Цель работы — провести комплексную оценку состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с СД.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 ребенка (42 мальчика и 60 девочек) в возрасте 2—16 лет с СД. Всех детей разделили на 3 группы: 17 пациентов имели длительность СД до 1 года, 50 — от 1 до 5 лет, 35 — более 5 лет. Группу контроля составили 30 детей, не болеющих СД.

Всем больным проводили стандартный комплекс клинико-лабораторного обследования, необходимого для

выявления осложнений и оценки степени компенсации углеводного обмена. У 62 детей были определены показатели тромборезистентности сосудистой стенки. Для изучения антитромбогенной (антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической) активности эндотелия стенки сосудов использовали «манжеточную» пробу, предложенную В.П. Балудой и соавт. (1982), основанную на создании кратковременной (5 мин) локальной ишемии путем наложения манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления, превышающего систолическое давление на 10 мм рт. ст. При этом из эндотелия сосудов высвобождаются и поступают в кровь простагландин, антитромбин III и активатор плазминогена. Определение содержания или активности этих факторов в крови, взятой до и после «манжеточной» пробы, позволяет судить о состоянии антиагрегационной (ААСС), антикоагулянтной (АКАСС), фибринолитической (ФАСС) активности сосудистой стенки [6]. Агрегацию тромбоцитов определяли методом светорассеяния (Борн — О'Брайн, 1966), методом измерения средних размеров тромбоцитарных агрегатов (Габбасов З.А. и соавт., 1989), а также путем определения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов *in vitro* (Иконникова Е.И. и соавт., 1998) с помощью лазерного анализатора агрегации «230 LA VIOLA» НПФ БИОЛА (Россия). Антикоагулянтную активность крови определяли посредством антитромбин III-теста, фибринолитическую — с помощью фибринолиз-теста фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики: *t*-тест для определения различия двух групп с «нормальным» распределением признака и критерий Манна — Уитни для групп с асимметричными данными. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При анализе ААСС у детей с длительностью СД до 1 года (см. таблицу) отмечено ее достоверное ($p<0,001$) снижение по сравнению с аналогичным показателем у детей группы контроля, что может свидетельствовать об уменьшении синтеза и секре-

Таблица

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом

Показатели	Дети с длительностью СД до 1 года (n=17)	Дети с длительностью СД 1—5 лет (n=22)	Дети с длительностью СД более 5 лет (n=23)	Контрольная группа (n=30)
Индекс ААСС, усл. ед.	1,06±0,05 ¹⁾	1,05±0,06 ¹⁾	1,03±0,03 ¹⁾	1,6±0,1
Индекс АКАСС, усл. ед.	1,02±0,01 ¹⁾	1,02±0,01 ¹⁾	1,03±0,01 ¹⁾	1,08±0,001
Индекс ФАСС, усл. ед.	1,09±0,07 ¹⁾	0,91±0,05 ¹⁾	0,75±0,03 ¹⁾	1,6±0,06

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой, ²⁾ при сравнении показателей у больных 2-й и 3-й групп.

ции клетками эндотелия веществ с антиагрегантной активностью (простациклин, оксид азота, эндотелины и другие естественные антиагреганты). Индекс АКАСС у пациентов этой группы был также достоверно ниже ($p < 0,001$), чем аналогичный показатель в группе контроля, что обусловлено снижением способности эндотелиальных клеток синтезировать и выделять в кровь антитромбин III в ответ на вызванную ишемию. Выявлено также статистически достоверное снижение индекса ФАСС у пациентов этой группы по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении способности эндотелия синтезировать и выделять в кровоток активаторы плазминогена тканевого типа.

У детей с длительностью СД 1—5 лет при анализе АААСС отмечено значительное ее снижение ($p < 0,001$) по сравнению с данными контрольной группы, что может свидетельствовать об уменьшении синтеза эндотелиальными клетками веществ с антиагрегационной активностью и снижении их поступления в кровоток. Выявлено также недостоверное снижение АААСС по сравнению с данными в группе детей с длительностью СД до 1 года. Индекс АКАСС у пациентов с длительностью СД 1—5 лет был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), что является показателем снижения способности эндотелия синтезировать и выделять в кровоток антитромбин III. По сравнению с 1-й группой АКАСС достоверно не отличалась. Выявлено статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение индекса ФАСС у детей с длительностью СД 1—5 лет (до $0,91 \pm 0,05$ усл. ед.) по сравнению с данными контрольной группы ($1,6 \pm 0,06$ усл. ед.), что отражает сниженную способность эндотелиальных клеток синтезировать тканевой активатор плазминогена, истощение его резервов в клетках сосудистого эндотелия и отсутствие секреции в кровоток. По сравнению с 1-й группой достоверных различий ФАСС не выявлено.

Необходимо отметить, что у пациентов с длительностью СД более 5 лет АААСС достоверно снижена по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,001$) и недостоверно снижена по сравнению с данными 1-й и 2-й групп, что может быть обусловлено не только падением синтеза и секреции эндотелием в кровоток естественных антиагрегантов, но и нарушением соотношения между содержанием в крови простациклина и тромбосана A_2 . АКАСС у детей с длительностью СД более 5 лет была также достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Выявлено статистически недостоверное повышение индекса АКАСС у детей этой группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Отмечено достоверное снижение ФАСС у этих детей (до $0,75 \pm 0,03$ усл. ед.) не только по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), но и данными в группе больных с длительностью СД 1—5 лет ($p < 0,01$), что обусловлено более выраженным снижением способности эндотелиальных клеток не только синтезировать тканевой активатор

плазминогена, уменьшением его резервов в эндотелиоцитах, но и отсутствием выделения в кровоток. По сравнению с 1-й группой индекс ФАСС у пациентов с длительностью СД более 5 лет статистически достоверно не отличался.

Проведенный корреляционный анализ показал, что у детей с длительностью СД до 1 года выявлена положительная умеренной силы взаимосвязь между показателями АААСС и АКАСС ($r = 0,41$; $p < 0,05$), активностью антитромбина III и АААСС ($r = 0,45$; $p < 0,05$), активностью антитромбина III и АКАСС ($r = 0,60$; $p < 0,05$), активностью антитромбина III и ФАСС ($r = 0,44$; $p < 0,05$), что свидетельствует об одновременном нарушении способности эндотелиальных клеток к синтезу антитромбина III, простациклина, оксида азота и других естественных антиагрегантов, тканевых активаторов плазминогена уже в дебюте СД. Установлена сильная положительная взаимосвязь между показателями АААСС и ФАСС у больных с длительностью СД 1—5 лет ($r = 0,74$; $p < 0,01$). У пациентов с длительностью СД более 5 лет выявлена умеренная зависимость между показателями АААСС и ФАСС ($r = 0,54$; $p < 0,01$), АААСС и АКАСС ($r = 0,45$; $p < 0,01$), что также свидетельствует о нарушенной способности эндотелия сосудов синтезировать и секретировать в кровоток антитромбин III, естественные антиагреганты, тканевые активаторы плазминогена. В то же время выявлена отрицательная умеренной силы взаимосвязь всех компонентов тромборезистентности стенки сосудов (АААСС, АКАСС, ФАСС) с длительностью СД ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

При изучении индивидуальных особенностей антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с СД установлено увеличение частоты ее нарушений при возрастании длительности заболевания: у детей с длительностью СД до 1 года она составила 64,7% ($p < 0,01$), при давности СД 1—5 лет — 82,6% ($p < 0,01$), при длительности СД более 5 лет — 91,3% ($p < 0,01$). У пациентов с длительностью СД до 1 года встречаются преимущественно нарушения одного или двух компонентов антитромбогенной активности стенки сосудов, нарушения всех компонентов — только у 5,9%. У детей с длительностью СД от 1 до 5 лет чаще встречаются нарушения двух компонентов антитромбогенной активности сосудистой стенки, всех компонентов — у 13,6%. У детей с длительностью СД более 5 лет также чаще встречаются нарушения двух компонентов антитромбогенной активности стенки сосудов, а нарушения трех компонентов — у 21,7% больных (различия достоверны по сравнению с показателями у детей с длительностью СД до 1 года, $p < 0,05$).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с СД угнетена антитромбогенная активность сосудистой стенки — антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая.

При длительности СД до 1 года отмечается достоверное снижение ААСС, АКСС и ФАСС по сравнению с данными группы контроля. У детей с длительностью СД от 1 до 5 лет имеется более выраженное снижение ААСС, АКСС и ФАСС, а у пациентов с давностью СД более 5 лет отмечено значительное снижение тромборезистентности стенки сосудов по сравнению с контрольной группой.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи между различными компонентами тромборезистентности сосудистой стенки, усиливающиеся по мере длительности СД, что свидетельствует об одновременном нарушении способности эндотелиальных клеток к синтезу антитромбина III, простаглицлина, оксида азота и других естественных антиагрегантов, тканевых активаторов плазминогена.

Анализ индивидуальных особенностей антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с СД показал, что при длительности СД до 1 года нарушены один или два ее компонента, от 1 до 5 лет — чаще встречаются нарушения двух компонентов, более 5 лет — двух или трех компонентов.

Таким образом, степень выраженности нарушений тромборезистентности сосудистой стенки у детей с СД достоверно коррелирует с длительностью заболевания. Длительное течение заболевания с глубоким нарушением метаболических процессов приводит, очевидно, к истощению резерва клеток сосудистого эндотелия, что требует своевременной медикаментозной коррекции на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М., 1994. — 384 с.
2. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. // Клин. диабетология. — 1999. — № 2. — С. 16—20.
3. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты. — Тюмень, 1996. — 250 с.
4. Strocchi G. // Конференция «Роль гликозаминогликанов в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета». — СПб., 1996. — С. 7—8.
5. Wolff S.P. // Br. Med. Bull. — 1993. — Vol. 49. — P. 642—652.
6. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов. — Саратов, 1992. — 176 с.

© Коллектив авторов, 2004

Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь, РФ

Представлены доплерэхокардиографические и электрокардиографические критерии ранней диагностики кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа: гипокINETический тип центральной гемодинамики; гипертрофический тип диастолической дисфункции левого желудочка, проявляющийся уменьшением индекса податливости миокарда; ригидность ритма сердца и снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям по данным временного анализа variability сердечного ритма; увеличение процентной представленности в структуре ночного сна периодов повышенной дисперсии, встречаемости их во 2-ю половину ночи в сочетании с пробуждением из периода стабильного ритма с резким подъемом частоты сердечных сокращений. Установлена эффективность применения препарата Элькар в составе комплексной кардиометаболической терапии для профилактики диабетической кардиопатии у детей.

Authors propose Doppler- echocardiographic and electrocardiographic criteria of cardiopathy early diagnosis in children with diabetes mellitus: hypokinetic type of central circulation; hypertrophic type of left ventricle diastolic dysfunction, presented as low index of myocardium amenability; rigidity of cardiac rhythm and decreased perceptibility of sinoatrial node to parasympathetic influences according to the date of cardiac rhythm variability temporal analysis; increases rate of high dispersion periods in night time, their presence in second half of night in combination with awakening from stable rhythm period with significantly increased heart rate. Authors proved the efficacy of complex therapy included Elcar for diabetic cardiopathy prophylaxis.