

Н.А. Дорохов, Е.В. Скударнов, Д.А. Антропов

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЯМИ

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Приводятся данные исследования коагуляционного гемостаза у детей с пневмониями. Сформировано две группы больных с неосложнёнными пневмониями и пневмониями с легочно-плевральным осложнением. Выявлено, что у детей с неосложнёнными пневмониями уровень РФМК и D-димера был статистически значимо выше нормы, что свидетельствовало об активации коагуляционного звена гемостаза. При осложнённых пневмониях показатели гемостаза соответствовали текущему внутрисосудистому свёртыванию.

Ключевые слова: дети, пневмония, гемостаз

FEATURES OF REACTION OF COAGULATION HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH PNEUMONIA

N.A. Dorokhov, E.V. Skudarnov, D.A. Antropov

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

The article presents data from a study of 161 child with pneumonia. Two groups of patients with uncomplicated pneumonia and pneumonia with pleural pulmonary complication were formed. The study of coagulation hemostasis was realized in the studied groups. It was found that in children with uncomplicated pneumonia levels of SFMC and D-dimer were significantly higher than in normal conditions that indicates activation of coagulation hemostasis. When complicated by pneumonia hemostasis matches the current intravascular coagulation: thrombocytosis, increased levels of fibrinogen, hypocoagulation on aPTT, changing TV thrombinemia (SFMC is 5 times higher than normal), and increased level of D-dimer, inhibition of fibrinolysis, which indicates more pronounced activation of coagulation in children with pneumonia.

Key words: children, pneumonia, hemostasis

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония относится к одним из наиболее частых заболеваний органов дыхания у детей разных возрастных групп. Распространённость пневмоний среди детей и подростков в Сибирском федеральном округе составляет от 7,7 % до 9,5 % [5, 9]. В настоящее время воспалительный процесс в рамках ответа организма на течение пневмонии вне влияния системы гемостаза рассматривать невозможно, так как влияние свёртывающей системы крови на течение воспалительного процесса имеет важное значение в патогенезе заболевания [1].

В настоящее время встречаются единичные исследования, посвящённые изучению состояния системы гемостаза при пневмониях у детей.

Вовлечение системы гемостаза при остром гнойно-деструктивном процессе характеризуется разной направленностью изменений и отсутствием определённых схем обследования больного для получения полной информации о характере и стадии процесса [2].

Особенностью внутрибольничных пневмоний у детей является частое развитие инфекционно-токсического шока с нарушением гемостаза [3] по типу фазы потребления – ДВС-синдрома [7].

Острый воспалительный процесс в легких приводит к нарушению их метаболической функции, что проявляется в утрате способности легких регулировать баланс протеаз-антипротеаз системы гемостаза [3].

По мнению ряда авторов, у детей с различными формами острой бронхолегочной патологии наруше-

ние баланса протеаз-антипротеаз системы гемостаза крови зависит от тяжести патологического процесса в легких, проявляющееся в активации прокоагулянтного и недостаточности антикоагулянтного звеньев свёртывания крови [4]. Однако степень и характер выявленных изменений показателей гемостаза у детей с пневмониями свидетельствуют о наличии текущего внутрисосудистого свёртывания крови [7], выраженность которой прямо зависит от тяжести патологического процесса в легких [6, 8].

Состояние данной проблемы в педиатрии диктует необходимость более обширных исследований и обоснованных заключений о состоянии системы гемостаза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать и выявить нарушения системы гемостаза при осложнённых и неосложнённых пневмониях у детей.

В соответствии с целью были поставлены **задачи**:

1. Оценить состояние системы гемостаза при неосложнённых пневмониях у детей.
2. Дать анализ коагуляционного звена гемостаза у детей с легочно-плевральными осложнениями течения пневмонии.
3. Выявить нарушения различных звеньев системы гемостаза при неосложнённых и осложнённых пневмониях у детей.

В соответствии с поставленными задачами нами был разработан план исследования и были отобраны необходимые лабораторные и клинические методы исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был 161 ребёнок в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, находящийся на стационарном лечении, в том числе с диагнозами неосложнённая пневмония ($n = 61$; средний возраст – $3,3 \pm 0,32$ года) и пневмония, получившая легочно-плевральное осложнение ($n = 100$; средний возраст – $4,94 \pm 0,54$ лет).

Критерии включения: 1) больные, получавшие стационарное лечение на базах исследования; 2) возраст обследованных – от 6 месяцев до 17 лет; 3) подтверждённый диагноз пневмония, в том числе пневмония с легочно-плевральным осложнением; 4) согласие родителей пациентов на дополнительное обследование и обработку данных.

Критерии исключения: 1) период новорождённости, возраст до 6 месяцев; 2) наличие врождённых пороков развития и интеркуррентных инфекционных заболеваний; 3) отказ родителей пациента от дополнительного обследования и обработки данных.

Всем пациентам был проведен: 1) сбор жалоб, анамнеза (*morbi, vitae*, у всех матерей проводился сбор гинекологического, акушерского анамнеза, данных течения беременности и родов); 2) объективный осмотр; 3) клинический анализ крови; 4) биохимический анализ крови; 5) рентгенография органов грудной клетки в прямой, при необходимости – в боковой проекции; 6) исследование системы гемостаза.

Методы исследования системы гемостаза

Исследование различных звеньев системы гемостаза проводилось при поступлении и перед выпиской больного (при необходимости – чаще).

При исследовании системы гемостаза определялись следующие параметры:

- 1) сосудисто-тромбоцитарный гемостаз:
 - подсчет количества тромбоцитов в крови на анализаторе «Couiter MD»;
- 2) показатели коагуляционного звена:
 - активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968);
 - тромбиновое время (ТВ);
 - протромбиновое время (ПТВ);
 - концентрацию фибриногена в плазме определяли хронометрическим методом на коагулометре Coag-A-MateRA4 по методу Clauss (1957);
 - определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с помощью количественного орто-фенантролинового теста (ОФТ) по В.А. Елыкомову, А.П. Момоту (1987);
 - хагеман-зависимый лизис эуглобулинов определяли по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову (1982) (ХЗФ);
 - определение уровня D-димера проводилось иммуноферментным методом (результат считался положительным, когда уровень D-димера превышал пороговое значение 250 нг/мл).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ (ППП) StatSoft Statistica 5.0. Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова – Смирнова, критическая величина

уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (m), показателя значимости различий при сравнении между группами (p).

Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для каждого показателя вычисляли 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), величина которого характеризует степень доказательности данных, в то время как значение p указывает на вероятность отклонения нулевой гипотезы. Значимость различий количественных показателей между двумя группами документировали посредством U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера. В расчетах использовали ϕ – угловое преобразование Фишера и критерий χ^2 . Различие сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика обследованных больных

В соответствии с целью и задачами нами был обследован 161 ребёнок с диагнозом пневмония. Были сформированы две группы больных. В первую группу вошли дети, у которых по результатам общеклинического обследования был выставлен диагноз неосложнённая пневмония ($n = 61$).

Во вторую группу мы включили больных, у которых пневмония протекала с легочно-плевральным осложнением: плеврит, пиоторакс, пиопневмоторакс, абсцесс, деструкция ($n = 100$). С диагнозом осложнённая пневмония было 100 больных (62 %), с диагнозом простой пневмонии – 61 ребёнок (38 % от числа обследованных больных). В группу детей с неосложнёнными пневмониями (группа I) вошел 61 человек, средний возраст которых составил $3,3 \pm 0,32$ года, из них мальчиков – 28 (46 %), девочек – 33 (54 %). В первую возрастную подгруппу (1–3 года) вошли 44 (72 %) пациента, во вторую (4–6 лет) – 10 (17 %) детей, в третью подгруппу (7–17 лет) – 7 (11 %) человек.

Группу детей с осложнёнными пневмониями (группа II) составили 100 детей, средний возраст которых – $4,94 \pm 0,54$ лет, в том числе мальчиков – 57 (57 %), девочек – 43 (43 %). Первую возрастную подгруппу (1–3 года) составили 54 (54 %) ребёнка, вторую (4–6 лет) – 16 (16 %) детей, третью (7–17 лет) – 30 (30 %) больных.

У детей с неосложнёнными пневмониями в структуре преобладали правосторонние (62 % случаев (38 детей)). Левосторонние пневмонии встречались в 27 % случаев (16 детей). Двусторонние пневмонии диагностировались в 11 % случаев (7 детей) неосложнённых пневмоний.

В структуре морфологических форм неосложнённых пневмоний у 57 % (35 детей) больных встречались очаговые пневмонии, у 23 % (14 детей) – сегментарные, у 17 % (10 детей) – очагово-сливные, у 3 % (2 ребёнка) – лобарные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По показателям коагуляционного гемостаза дети второй группы (с осложнёнными пневмониями) были

Показатели гемостаза у больных I, II групп ($M \pm m$)

Критерий	Группа I ($n = 61$)	Группа IIa, гиперкоагуляция ($n = 42$)	Группа IIб, гипокоагуляция ($n = 58$)	Норма / контроль
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$324 \pm 16,31$	$413,47 \pm 16,45^*$	$404,47 \pm 30,52$	$180-360 \times 10^9/\text{л}$
АПТВ (сек.)	$34 \pm 2,1$	$26,25 \pm 1,2^*$	$47,30 \pm 3,36^*$	33
ТВ (сек.)	$9,77 \pm 1,06$	$15,00 \pm 1,72^*$	$20,30 \pm 1,34^*$	9
ПТВ (сек.)	$14,7 \pm 1,23$	$17,46 \pm 1,43$	$19,74 \pm 1,45^*$	14
МНО	$0,99 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,03$	$1,30 \pm 0,08^*$	0,8–1,2
Фибриноген (г/л)	$3,33 \pm 0,37$	$5,05 \pm 0,23^*$	$4,32 \pm 0,44$	2–4 г/л
РФМК (мкг/мл)	$88,5 \pm 5,7$	$157,97 \pm 7,7^*$	$196,3 \pm 12,2^*$	0–40 мкг/мл
ХЗФ (мин)	$9,5 \pm 0,5$	$29,8 \pm 2,54^*$	$42,37 \pm 1,25^*$	до 12 мин
D-димер (нг/мл)	3815 ± 658	$5799 \pm 1325,99^*$	3075 ± 958	0–250 нг/мл

Примечание. M – среднее арифметическое; m – ошибка средней величины; n – количество больных; * – значимые межгрупповые различия ($p \leq 0,05$).

распределены на подгруппы – с наличием гиперкоагуляция (IIa группа) и гипокоагуляция (IIб группа) по данным АПТВ.

Лабораторные показатели гемостаза при поступлении в стационар у больных исследуемых групп представлены в таблице 1.

При анализе данных таблицы 1 можно отметить, что у детей первой группы уровень тромбоцитов крови оставался в пределах нормы. Активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время незначительно отличались от контроля ($p > 0,05$). Международное нормализованное отношение и фибриноген оставались в пределах нормы. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в среднем по группе был выше нормы ($p \leq 0,01$). Хагеман-зависимый лизис эуглобулинов в среднем по группе был в пределах нормы. Уровень D-димеров крови был выше нормы у исследуемых групп ($p \leq 0,01$), что свидетельствовало об активации системы гемостаза.

У детей II группы уровень тромбоцитов был выше нормы и значимо выше, чем у детей первой группы ($p \leq 0,05$). У детей IIa группы изменения коагуляционного гемостаза характеризовались значимой гиперкоагуляцией (АПТВ $26,25 \pm 1,2$) на фоне угнетения конечного этапа свертывания (ТВ $15,00 \pm 1,72$), фибриногемией (фибриноген $5,05 \pm 0,23$), фибринемией (РФМК $157,97 \pm 7,7$), угнетением фибринолиза и увеличения содержания в крови продуктов деградации фибрина. У детей группы IIб коагуляционное звено гемостаза отражало состояние гипокоагуляции (АПТВ $47,30 \pm 3,36$) с большим угнетением конечного этапа свертывания (ТВ $20,30 \pm 1,34$), потреблением витамин-К зависимых факторов свертывания, более выраженной фибринемией с угнетением фибринолиза (ХЗФ $42,37 \pm 1,25$) и увеличением продуктов деградации фибрина. Выявленные изменения свидетельствуют о выраженной тромбинемии (РФМК $196,3 \pm 12,2$) и активации текущего внутрисосудистого свертывания крови в большей степени у детей группы IIб с развитием состояния декомпенсации текущего внутрисосудистого свертывания. Вероятно, гипоко-

агуляция была обусловлена высокой тромбинемией и потреблением факторов свертывания крови, что может являться показанием для коррекции свертывающей системы крови.

Таким образом, при осложнённых формах пневмоний, в отличие от простых, имела место реакция гемостаза в виде тромбинемии, угнетения фибринолиза ($p \leq 0,05$). Показатель АПТВ имел разнонаправленные изменения у детей исследуемых подгрупп детей с осложнёнными пневмониями, что отражало активацию гемостаза с развитием текущего внутрисосудистого свертывания крови.

ВЫВОДЫ

В рамках комплексного обследования больного с пневмониями имеет важное значение оценка критериев воспалительного ответа, показателей всех звеньев гемостаза, системы фибринолиза с коррекцией выявленных изменений для более успешного контроля над процессом и своевременного полного лечения. У детей с неосложнёнными пневмониями уровни РФМК и D-димера статистически значимо выше нормы, что свидетельствует об активации коагуляционного звена гемостаза.

При осложнённых пневмониях показатели гемостаза соответствовали текущему внутрисосудистому свертыванию: тромбоцитоз, повышение уровня фибриногена, гипо- или гиперкоагуляция по АПТВ, изменение ТВ, тромбинемия (РФМК в 5 раз выше нормы) и повышение уровня D-димера, угнетение фибринолиза. Эти показатели могут являться критериями оценки активности воспалительного ответа при пневмониях у детей.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Баркаган З.С., Момот А.Г. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамсд, 2001. – 296 с.

Barkagan ZS, Momot AG (2001). Diagnostics and controlled therapy of disorders of hemostasis [Diagnostika i kontroliruemaja terapija narushenij gemostaza], 296.

2. Богомолов В.П., Девяткин А.В. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложнённых пневмонией // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 44–48.

Bogomolov VP, Devyatkin AV (2011). State of microcirculation and hemostasis at the influenza and acute respiratory viral infections complicated by pneumonia [Sostojanie mikrocirkuljacii i gemostaza pri grippe i ostryh respiratornyh virusnyh infekcijah, oslozhnjonnnyh pnevmonij]. *Terapevticheskij arhiv*, 3, 44–48.

3. Брусенцова Т.С., Смирнов А.К., Полухин Д.Г. Опыт лечения острых гнойных деструктивных пневмоний у детей с учетом нарушений гемостаза // Педиатрия Алтая на рубеже тысячелетий: Матер. науч.-практ. Всерос. конф. с междунар. участием, посв. 45-летию педиатрич. ф-та Алт. гос. мед. ун-та (19–20 мая 2011). – Барнаул, 2011. – С. 38–41.

Brusentsova TS, Smirnov AK, Polukhin DG (2011). Experience of treatment of acute purulent destructive pneumonia in children considering hemostasis disorders [Opyt lechenija ostryh gnojnyh destruktivnyh pnevmonij u detej s uchetoм narushenij gemostaza]. *Pediatrja Altaja na rubezhe tysjacheletii: Mater. nauch.-prakt. Vseros. konf. s mezhdunar. uchastiem, posv. 45-letiju pediatrich. f-ta Alt. gos. med. un-ta (19–20 maja 2011)*, 38–41.

4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солнов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 6. – С. 15–28.

Vitkovskiy YA, Kuznik BI, Solnov AV (2006). Interaction of leukocytes and platelets with endothelium and DIC [Vzaimodejstvie lejkcitov i trombocitov s jendoteliem i DVS-sindrom]. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 6, 15–28.

5. Внебольничная пневмония у детей: распространённость, диагностика, лечение и профилактика. – Москва: Оригинал-макет, 2011. – 64 с.

Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention (2011).

[Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej: rasprostranjonnost', diagnostika, lechenie i profilaktika], 64.

6. Дорохов Н.А. Диагностические возможности определения D-димеров с растворимых фибрин-мономерных комплексов в педиатрической практике // Вестник РГМУ. – 2012. – Специальный вып. 1. – С. 421.

Dorokhov NA (2012). Diagnostic capabilities determination of D-dimers of soluble fibrin-monomer complex in pediatric practice [Diagnosticheskie vozmozhnosti opredelenija D-dimerov s rastvorimyh fibrin-monomernyh kompleksov v pediatricheskoj praktike]. *Vestnik RGMU*, 1, 421.

7. Дорохов Н.А., Завьялова В.Г., Суворова А.В. Влияние иммунных дисфункций на течение пневмоний у детей // В мире научных открытий. – 2010. – № 4 (10), Ч. 14. – С. 37–38.

Dorokhov NA, Zavyalova VG, Suvorova AV (2010). Influence on immune dysfunctions on the course of pneumonia in children [Vlijanie immunnyh disfunkcij na techenie pnevmonij u detej]. *V mire nauchnyh otkrytij*, 4, 37–38.

8. Дорохов Н.А., Скударнов Е.В. Состояние системы гемостаза у больных детей с осложнёнными формами пневмоний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2 (20), Прил. 1. – С. 48–49.

Dorokhov NA, Skudarnov EV. (2008). State of hemostatic system in children with complicated forms of pneumonia [Sostojanie sistemy gemostaza u bol'nyh detej s oslozhnjonnymi formami pnevmonij]. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, 2 (1), 48–49.

9. Лучанинов Э.В., Мартынова А.В., Балябин А.М. Анализ антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 85.

Luchaninov EV, Martynova AV Balyabin AM (2005). Analysis of antibiotic treatment of CAP in young adults [Analiz antibakterial'noj terapii vnebol'ничной pnevmonii u lic molodogo vozrasta]. *Bjul. VSNЦ SO RAMN*, 4, 85.

Сведения об авторах Information about the authors

Дорохов Николай Алексеевич – ассистент кафедры педиатрии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: nik-dorokhov@mail.ru)

Dorokhov Nikolay Alekseevich – Assistant of the Department of Pediatrics with a Course of Advanced Training Faculty and Retraining of Specialists of Altai State Medical University (656038, Barnaul, pr. Lenina, 40; e-mail: nik-dorokhov@mail.ru)

Скударнов Евгений Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Skudarnov Evgeniy Vasiljevich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Advanced Training Faculty and Retraining of Specialists of Altai State Medical University

Антропов Денис Александрович – ассистент кафедры педиатрии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Antropov Denis Aleksandrovich – Assistant of the Department of Pediatrics with a Course of Advanced Training Faculty and Retraining of Specialists of Altai State Medical University