

19. *McAdams AJ, Valentini RP, Welch TR.* The nonspecificity of focal segmental glomerulosclerosis. The defining characteristics of primary focal glomerulosclerosis, mesangial proliferation, and minimal change. *Medicine* 1997; 76 (1): 42–52.

20. *Muda AO, Feriozzi S.* Glomerular hypertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (2): 237–241.

21. *Nagai C, Yokota S, Kido Y.* et. al. A case of collapsing variant of FSGS. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* Feb 2000; 42 (2): 47–52.

22. *Noel LH.* Morphological features of primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 53–57.

23. *Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J.* et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (6): 845–852.

24. *Sbiiki H, Nishino T, Uyama H, Kimura T.* Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 1996; 46 (6): 362–368.

25. *Sumetbkul V, Sakulsangprapha A, Chalermpanyakorn P, In-*

*draprasit S.* Survival analysis of Thai patients with IgM nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephrotic syndrome. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 123–129.

26. *Valeri A, Barisoni L, Appel GB.* et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50 (5): 1734–1746.

27. *Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL.* et. al. Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. International Collaborative Group for the Study of Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 55 (4): 1241–1246.

## Применение низкомолекулярного гепарина-фрагмина при нефротическом синдроме у детей

**Т.С. Вознесенская, А.Г. Зябкина, Т.В. Сергеева**  
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

## Low molecular weight heparin-fragmin in treatment of children with nephrotic syndrome

**T.S. Voznesenskya, A.G. Ziabkina, T.V. Sergeeva**

*Ключевые слова: нефротический синдром, тромботические осложнения, фрагмин.*

В связи с отсутствием единой схемы лечения и профилактики тромботических осложнений при нефротическом синдроме проведено исследование эффективности и безопасности применения низкомолекулярного гепарина-фрагмина у детей с нефротическим синдромом. Фрагмин применялся с профилактической целью в дозе от 2500 МЕ/сут до 5000 МЕ/сут 1 раз в день подкожно под контролем уровня фактора свертывания антиХа в течение 3 недель. За время лечения не было зарегистрировано кровотечений, тромбоцитопении. Уровень фибриногена снизился у всех больных. Протромбиновый комплекс оставался в пределах нормы даже при наложении ОРЗ с нарастанием активности заболевания. В результате исследования была показана эффективность и безопасность фрагмина в вышеуказанных дозах для лечения детей с нефротическим синдромом.

There is no consensus on the optimal therapeutic and prophylactic approach for thrombotic complications in nephrotic syndrome, so the investigation was performed to evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin-fragmin in nephrotic children. Fragmin was given in prophylactic dose (2500–5000 ME/24 h once a day) for 3 weeks with measurement of anti Xa activity. There was no evidence of bleeding and/or thrombocytopenia at the time of treatment. In all patients fibrinogen level decreased after fragmin treatment. Prothrombin complex was in normal limits even if respiratory infection was developed with increasing of disease activity. This study demonstrates the efficacy and safety of fragmin in therapy of nephrotic syndrom in children in above-mentioned dose.

### Введение

При нефротическом синдроме повышен риск тромботических осложнений как у взрослых, так и у де-

тей [1, 2]. Частота тромбоэмболии, по разным данным, колеблется от 9 до 70% и наиболее часто встречается у взрослых с мембранозной нефропатией [1, 3, 4]. В нескольких работах показано, что гипоальбумине-

*Адрес для переписки: 117963, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии*

*Телефон: 134-04-49. Сергеева Тамара Васильевна*

мия ниже 20 г/л и протеинурия выше 10 г/л являются факторами высокого риска для тромботических осложнений [5, 6, 7]. Значимость других параметров (количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбиновый комплекс, время кровотечения) не подтвердилась. Считалось, что у детей тромбоэмболические осложнения встречаются реже, чем у взрослых, однако они более тяжелые, и половина этих детей имеет тромбоз артерий [8, 9]. Но истинная частота этих осложнений не известна из-за большого числа асимптоматических и субклинических проявлений. В нескольких работах [1, 3] было показано, что при радионуклидном исследовании субклинический легочный тромбоз обнаруживается у 28–45% детей с нефротическим синдромом. Гиперкоагуляция при нефротическом синдроме вызвана изменениями почти всех факторов коагуляции и ингибиторов свертывания, дефектами тромбоцитов и фибринолитической системы [10]. Различные ятрогенные и другие факторы могут увеличивать риск тромбоэмболии.

Несмотря на то, что тромбоэмболия является одним из наиболее серьезных осложнений нефротического синдрома, до настоящего времени нет единого мнения по поводу ее терапии и профилактики.

В нашей работе мы провели изучение клинической эффективности и безопасности низкомолекулярного гепарина-фрагмина у детей с нефротическим синдромом.

### Материалы и методы

Двадцать детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст  $12,05 \pm 1,02$  года) с гломерулонефритом (ГН) были включены в исследование.

Основным показанием для назначения фрагмина являлся нефротический синдром, критериями которого были протеинурия более 1 г/м<sup>2</sup>, гипоальбуминемия 25 г/л и менее и отеки. У троих больных нефротический синдром был стероид-зависимым, у остальных семнадцати – стероид-резистентным. Клинических признаков тромбоэмболии не было.

У 15 стероид-резистентных больных была выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия под ультразвуковым контролем. Морфологические диагнозы были следующими: фокальный сегментарный гломерулосклероз у 5, мезангиопролиферативный ГН – у 7, экстракапиллярный ГН – у 1 и мезангиокапиллярный ГН – у 2 детей.

Фрагмин назначался для профилактики тромботических осложнений в дозе от 73,5 до 161,2 МЕ/кг в сутки (2500–5000 МЕ/сут) один раз в день подкожно. Длительность курса составляла 3 недели. Доза фрагмина подбиралась в соответствии с уровнем активности фактора свертывания антиХа. Антифакторная Ха-активность поддерживалась в пределах 500–900 ед./л, анализ проводился через 3–4 часа после подкожной инъекции фрагмина.

Во время наблюдения оценивались: уровень протеинурии, показатели протеинограммы, уровни холестерина, мочевины, креатинина в сыворотке крови, показатели коагулограммы (фибриноген, протромбиновый комплекс, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время), количество тромбоцитов, время кровотечения.

### Результаты

При лабораторном обследовании у всех 20 больных был выявлен нефротический уровень протеинурии ( $4,28 \pm 1,5$  г/сут), гипопротеинемия ( $4,98 \pm 0,74$  г%), гипоальбуминемия ( $44,26 \pm 4,72$ %), гиперхолестеринемия ( $8,74 \pm 1,37$  ммоль/л). Количество тромбоцитов в крови было выше нормы ( $424 \pm 119,8 \times 10^9$ /л). Средние значения протромбинового индекса равнялись  $112,38 \pm 10,35$ %. АЧТВ у большинства больных было в пределах нормы ( $27,6 \pm 3,4$  с).

До назначения фрагмина уровень антиХа был снижен у всех больных и составлял с средним  $93 \pm 35$  ед./л, на фоне лечения фрагмином уровень антиХа составил в среднем  $605 \pm 460$  ед./л (от 150 до 900 ед./л).

При корреляционном анализе выявлена положительная связь между дозой фрагмина в МЕ/кг массы тела и уровнем антиХа ( $r = 0,818$ ;  $p = 0,001$ ).

В процессе применения фрагмина показатели гемостаза оценивались в динамике: протромбиновый индекс снизился у 13 больных (в среднем со  $115,08 \pm 9,4$  до  $100,46 \pm 13,5$ %;  $p < 0,05$ ), не изменился, оставаясь в нормальных пределах, у 7 и повысился у 2 детей на фоне ОРЗ, достигнув верхней границы нормы. Фибриноген снизился у всех больных в среднем с  $440 \pm 45,8$  до  $341,68 \pm 51,36$  мг% ( $p < 0,05$ ). Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени было незначительным (в среднем до  $32,2 \pm 4,58$  с). Уровень тромбоцитов составил в среднем  $365,7 \pm 115,6 \times 10^9$ /л.

Ни у кого из больных не было отмечено кровотечения.

Влияния терапии фрагмином на активность гломерулонефрита в течение трех недель наблюдения зарегистрировано не было, что, возможно, связано с недостаточной длительностью лечения.

### Обсуждение

Препарат фрагмин является низкомолекулярным гепарином. Он имеет молекулярную массу 4000–6000 дальтон в отличие от нефракционированного, молекулярная масса которого колеблется в диапазоне от 2000 до 30 000 дальтон. Фрагмин применяется для лечения и профилактики тромботических состояний в различных областях медицины, таких, как хирургия, акушерство и гинекология, онкология, кардиология.

Тромбоэмболические осложнения являются наиболее серьезными и угрожающими жизни детей с нефротическим синдромом. Но единого мнения по поводу лечения и профилактики этих осложнений не существует. Из-за высокого риска осложнений антикоагулянтная профилактика используется не всегда [11].

В нашем исследовании с целью профилактики тромботических осложнений применялся фрагмин. При назначении фрагмина в дозе 100–160 МЕ/кг массы тела в сутки подкожно 1 раз в день кровотечения и тромбоцитопении зарегистрировано не было. АЧТВ увеличивалось незначительно. При этом антиХа-активность составляла 500–900 ед./л.

Факторами риска развития тромбоза у детей с нефротическим синдромом являются кортикостероиды, диуретики, инфекции [12]. Все дети в нашем исследо-

вании получали преднизолон, часть – диуретическую терапию, двое во время наблюдения перенесли ОРЗ с нарастанием активности гломерулонефрита. Показатели протромбинового комплекса на фоне применения фрагмина оставались в нормальных пределах. Уровень фибриногена снизился у всех больных.

Известно, что внутригломерулярная активация коагуляционного каскада – характерная черта мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. В последних экспериментальных работах было показано, что, помимо тромбина, фактор Ха также является митогенным фактором для мезангиальных клеток [13], это позволяет предположить возможность использования низкомолекулярных гепаринов для патогенетического лечения гломерулонефрита.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования доказывают эффективность фрагмина в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений и его безопасность в вышеуказанных дозах.

Фрагмин благодаря короткой длине цепи почти не связывается с тромбином, что позволяет уменьшить встречаемость такого побочного эффекта, как кровоточивость. Лечебный антитромботический эффект фрагмина связан с его активностью в отношении Ха-фактора. Активность фрагмина сохраняется в течение 14–16 часов, что обеспечивает возможность однократного подкожного введения в день.

Перспективно продолжение исследований эффективности фрагмина в отношении влияния на течение гломерулонефрита.

### Литература

1. *Abella EM.* Hemostatic problems associated with renal disease. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1: 43–51.
2. *Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M.* et al. Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int* 1987; 31: 772–780.
3. *Hoyer PF, Gonda S, Barthels M.* et al. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome, risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 804–810.
4. *Llach F, Papper S, Massry SG.* Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 429–439.
5. *Andrassy K, Ritz E, Brommer J.* Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 1029–1036.
6. *Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Tilburg NH.* et al. Acquired anti-thrombin-3 deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 607–613.
7. *Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB.* Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74–78.
8. *Cameron JS.* Thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 1984; 13: 75–114.
9. *Mehls O, Andrassy K, Koderisch J.* et al. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987; 110: 862–867.
10. *Sagripanti A, Barsotti G.* Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995; 70: 271–281.
11. *Fabal LH, McClelland P, Hay CR.* et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994; 70: 905–909.
12. *Cameron JS.* The nephrotic syndrome: management, complications and pathophysiology. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P. et al. (eds) *Oxford textbook of clinical nephrology.* Oxford University Press; London, 1997; 461–492.
13. *Monno R, Grandaliano G, Faccio R.* et al. Activated coagulation factor Xa: novel mitogenic stimulus for mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 891–899.