

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Коллектив авторов, 2003

Е.Г. Соболева, А.В. Чупрова, М.К. Соболева

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ И ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Новосибирская государственная медицинская академия,
Городской детский кардиоревматологический центр, г. Новосибирск, РФ

В исследовании представлены данные о частоте, структуре и предикторах тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у 87 детей (средний возраст $12 \pm 0,4$ лет) с инфекционным эндокардитом (ИЭ), документированным согласно критериям Duke. Общая летальность составила 4,6%. Проводили бульбарную биомикроскопию сосудов конъюнктивы, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХОКГ (трансторакальная и чреспищеводная), УЗИ внутренних органов и комплексное лабораторное исследование системы гемостаза. ТЭО зарегистрированы у 62%. У 13,8% пациентов развился острый ДВС-синдром. Предикторами ТЭО у наших пациентов были стафилококковая этиология заболевания, размер вегетаций более 11,5 мм, их локализация на правой коронарной створке аортального клапана и параметры системы гемостаза — фактор Виллебранда более 178%, гиперагрегация тромбоцитов, гипофибриногемия, снижение антитромбина III в плазме менее 87%, депрессия протеинов C+S ($NO < 0,65$), концентрация плазминогена менее 60%, уровень Д-димеров в плазме крови более 2,4 мкг/мл эквивалентов фибриногена и РФМК более 12 мг/100 мл. Вопрос о подключении антикоагулянтной терапии при ИЭ в детском возрасте требует дальнейшего изучения.

Our data concerns the incidence, structure and predictors of thromboembolic /thrombohemorrhagic complications (TEC) in 87 children ($12 \pm 0,4$ years) with strictly defined infectious endocarditis (IE) according Duke criteria. Total mortality was 4,6%. We conducted the bulbar biomicroscopy, X-ray of chest, echocardiography, transesophageal and transthoracic echocardiographies, electrocardiography, abdominal and kidney ultrasound examination and also laboratory evaluation of hemostasis system in details. TEC occurs in 62% of IE cases. Only 13,8% patients developed the acute DIC-syndrome. The highest risk of TEC were associated with staphylococcal IE, aortal vegetations $>11,5$ mm attached to the right coronary leaflet as also hemostasis disorders including von Willebrand factor $>178\%$, platelet hyperaggregation, hypofibrinogenemia, decreased of serum antithrombin III $< 87\%$, depression of proteins C+S ($NR < 0,65$), concentration of plasminogen $< 60\%$, elevated D-dimers in serum $>2,4$ $\mu\text{g/ml}$ fibrin equivalent and circulating soluble fibrin monomers >12 mg/100 ml. The expediency of anticoagulant therapy in IE at the childhood remains unclear.

В последние годы отчетливо прослеживается тенденция к увеличению частоты инфекционного эндокардита (ИЭ) у детей и подростков, что связано с экспансией факторов риска ИЭ, к которым относят инвазивные манипуляции и операции (особенно на сердце и сосудах), терапию цитостатическими агентами и гормонами и, наконец, внутреннюю наркоманию [7, 11]. Согласно данным литературы, ИЭ диагностируется с частотой 1 на 1280 всех педиатрических госпитализаций в год [11].

Несмотря на внедрение в формуляр терапии ИЭ современных антибиотиков широкого спектра дей-

ствия и постоянно расширяющиеся возможности антибактериальной терапии, смертность при ИЭ у детей остается высокой и составляет при фармакологическом лечении 13—26%, при хирургическом — 25—30% [1, 9, 12]. Столь серьезный прогноз при ИЭ во многом определяется развитием системных тромбоэмболических/тромбогеморрагических осложнений (ТЭО), наблюдаемых в 22—50% случаев ИЭ [7, 8]. Эмболии при ИЭ поражают как крупные артериальные стволы, включая сосуды легких, почек, так и коронарные артерии, сосуды селезенки, кишечника и конечностей, однако излюбленной их локализацией являются сосуды ЦНС — их удель-

ный вес в структуре всех ТЭО составляет 65% [8]. Микроэмболизация сосудов лобных долей головного мозга — частая причина развития энцефалопатии при ИЭ [7]. Более 90% церебральных эмболий локализованы в бассейне средней мозговой артерии и ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом [1]. Особую опасность представляют интракраниальные микотические аневризмы (МА), формирующиеся в результате септической эмболии *vasa vasorum* чаще в области бифуркации дистальной ветви средней мозговой артерии. Трудно оценить истинную частоту развития МА при ИЭ, так как в большинстве случаев они либо остаются асимптоматическими вплоть до разрыва (летальность в этом случае достигает 80%), либо подвергаются обратному развитию при эффективной антибактериальной терапии [8, 13]. Кроме того, у 80—90% пациентов с ИЭ на аутопсии обнаруживают мелкоочаговый (миллиарный) инфаркт миокарда, развившийся вследствие микротромбирования коронарных сосудов [14]. ТЭО во многом определяют и тактику лечения ИЭ. Так, наличие одного и более эмболических эпизодов в течение первых 2 недель антимикробной терапии или двух и более ТЭО в течение всего курса антибактериальной терапии и после его окончания служит показанием для хирургического лечения заболевания [7, 11].

Предсказать индивидуальный риск развития ТЭО при ИЭ чрезвычайно сложно — как у детей, так и у подростков факторы риска ТЭО до настоящего времени не определены. У взрослых пациентов сравнительно недавно обращено внимание на три фактора, от которых может зависеть частота ТЭО при ИЭ, — стафилококковая или грибковая этиология ИЭ, локализация вегетаций на передней створке митрального клапана и размер вегетаций более 10 мм [7, 8].

Общепризнанная схема патогенеза ИЭ, в которой ведущая роль принадлежит повреждению эндокарда и транзитной бактериемии с последующим образованием морфологического субстрата ИЭ-вегетаций, вряд ли может объяснить многообразие экстракардиальных проявлений и осложнений ИЭ [7]. Среди возможных причин неконтролируемого тромбогенеза на эндокарде с последующим развитием ТЭО могут фигурировать нарушения в системе гемостаза [2, 3].

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования антикоагулянтов при ИЭ для профилактики и лечения ТЭО. Так, по данным некоторых авторов [15], подключение антикоагулянтов к терапии ИЭ у больных с поражением нативного клапана, ассоциированным со *St. aureus*, и вовлечением левых отделов сердца способствует учащению тромбоэмболических неврологических осложнений (геморрагический инсульт, разрыв МА сосудов головного мозга), тем самым повышая летальность. Другие авторы [4] придерживаются иной точки зрения и считают, что раннее подклю-

чение антикоагулянтной терапии позволяет улучшить прогноз и предотвратить эпизоды тромбоэмболий.

Цель исследования — комплексное исследование состояния системы гемостаза при ИЭ во взаимосвязи с его активностью, частотой и структурой ТЭО для определения их предикторов у детей и подростков с ИЭ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 87 детей и подростков в возрасте от 4 мес до 17 лет (средний возраст $12 \pm 0,4$ лет) с ИЭ, диагноз которого был документирован на основании критериев Duke [10]. При этом учитывали активность [5] и характер течения заболевания (острый, подострый), с выделением первичного и вторичного ИЭ [1, 2]. Среди больных преобладали лица мужского пола (соотношение мальчики/девочки 2:1). Первичный ИЭ был диагностирован у 29 пациентов, вторичный — у 58. ИЭ протекал остро у 9, подостро — у 78 пациентов. У 61 пациента с ИЭ можно было судить о I степени активности (1-я группа), у 14 — II степени (2-я группа) и у 12 — III степени активности ИЭ (3-я группа).

Предрасполагающими для развития ИЭ факторами являлись врожденные пороки сердца — у 44 (50,5%), пролапс митрального клапана — у 10 (11,5%), ревматический порок сердца — у 4 (4,6%). Пусковые факторы ИЭ были представлены следующим образом: кардиохирургическая коррекция порока — 28 (32,2%) случаев, операции и инвазивные исследования — 6 (6,9%), обострение хронического декомпенсированного тонзиллита, хронического гайморита — 5 (5,7%), стоматологические вмешательства — 9 (10,3%), внутривенная наркомания — 1 (1,1%), ожоговая болезнь — 1 (1,1%). Не удалось выяснить провоцирующий фактор для развития ИЭ у 8 (9,2%) пациентов.

В 82,6% случаях ИЭ (72 пациента) наблюдалось мультиклапанное поражение эндокарда, причем с наибольшей частотой (46%) — одновременное поражение аортального и митрального клапанов; в 17,4% (15 пациентов) инфекционный процесс был локализован на одном клапане либо эндокарде крупных сосудов. Так, у 8,4% (7 больных) был поражен аортальный клапан, у 5,7% (5 пациентов) — митральный, у 1,1% (один больной) — трикуспидальный и у 2,2% (2 пациента) — эндокард аорты. Вовлечение в воспалительный процесс аортального клапана, как монопоражение либо в составе мультиклапанного процесса, выявлялось с наибольшей частотой — 88,2% (77 пациентов).

Микробиологические исследования гемокультуры позволили установить этиологию ИЭ только в 53% случаев. Структура возбудителей ИЭ была следующей: стрептококки (*S. viridans*, *S. haemolyticus*, *S. faecalis*) — 40%, стафилококки (*S. aureus*, *S. aureus MRS*, *S. epidermidis*) — 30%, энтерокок-

ки (*E. faecalis*) — 15%, синегнойная палочка (*Pseudomonas putrefaciens*, *Sternotrophomonas maltophilia*) — 10%, *Acinetobacter lwoffii* — 5%.

Всем пациентам проводили антибактериальную терапию заболевания, которая, как правило, включала комплекс «защищенных» аминопенициллинов с аминогликозидами или цефалоспоринов 3-го поколения и аминогликозидов [2, 7]. При неэффективности такой терапии применяли ванкомицин, карбапенемы, фторхинолоны [11]. Длительность антибактериальной терапии составила от 4 до 6 недель [7, 11]. Кроме того, 50 пациентов (57%) получали дезагреганты — дипиридамол (0,075 г/сут) либо пентоксифиллин внутрь или внутривенно (0,8 г/сут и 0,1 г/сут соответственно). Показанием для назначения дезагрегантов было обнаружение гиперагрегации тромбоцитов в исследуемых анализах крови. При нормализации времени агрегации тромбоцитов, подтвержденной нижеописанными методами лабораторной диагностики, указанные препараты отменяли. Средняя продолжительность дезагрегантной терапии составила $12 \pm 2,4$ дней. Пациенты, подвергнутые кардиохирургическому вмешательству (протезирование клапанов, репротезирование сосудистых протезов), дополнительно получали антикоагулянты — фраксипарин по 7500 анти-Ха ЕД/сут в предоперационный период и в течение 5—7 дней после операции с последующим переходом на непрямой антикоагулянт — фенилин в дозе 0,03 г/сут в течение 2,5 недель.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, общая летальность составила 4,6% (умерло 4 пациента) и была обусловлена тромбоэмболическими/тромбогеморрагическими катастрофами в бассейне средней мозговой артерии.

Лабораторную диагностику нарушений в системе гемостаза проводили до подключения этиотропной терапии, на 10-й и 24-й дни после начала терапии. При этом осуществляли определение базисных параметров гемокоагуляции — количества тромбоцитов в анализах крови методом фазово-контрастной микроскопии, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) с помощью набора «АПТВ (АЧТВ)-тест», протромбинового времени (ПВ), «Техпластин-тест», тромбинового времени свертывания (ТВ), «Тромбо-тест», концентрации фибриногена (Фг) в плазме крови хронометрическим методом (по Clauss); сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — агрегации тромбоцитов с различными индукторами: АДФ в концентрации 10 мкг/мл и 1,25 мкг/мл; коллагеном в концентрации 20 мг/мл экспресс-методом визуальной оценки по А.С. Шитиковой (1984); основного маркера повреждения эндотелия — фактора Виллебранда (ФВ) на фотоэлектроколориметре (КФК-3) по принципу Evans, Austen (1977) в модификации О.А. Цигулевой (1982); физиологических антикоагулянтов — определение гепарин-кофакторной активности антитромбина III (АТ III) в плазме крови на основе гидролиза хромогенного субстрата («ХромоТех-Антитромбин»), нарушений в системе протеина С (прС) скрининг-тестом («Парус-тест»), резистентности фактора Va к активированному протеину С («Фактор V-PC-тест»); состояния фибринолитической сис-

темы — концентрации плазминогена двухточечным методом с применением хромогенного субстрата («ХромоТех-Плазминоген», по Момоту А.П., Мамаеву А.Н., 2000); маркеров глобальной активации коагуляции и фибринолиза — Д-димеров в плазме крови количественным методом латексного агглютинационного теста с моноклональными антителами к Д-димерам («D-dimer test», Roche); растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови количественным паракоагуляционным орто-фенантролиновым тестом по Елыкомову В.А., Момоту А.П., (1987) («РФМК-тест»); а также коагуляционных тестов с гетерогенными коагулазами — эхитоксовый (ЭХТ) с ядом эфы многочешуйчатой (*Echis multisquamatus*) и лебетоксовый (ЛЕТ) с ядом гюрзы обыкновенной (*Vipera lebetina turanica*) по Баркагану З.С. (1988). В большинстве методик использовали реактивы фирмы «Технология стандарт» (г. Барнаул). Контрольную группу составили 30 здоровых детей в возрасте $12 \pm 0,7$ лет.

Дополнительно проводили бульбарную биомикроскопию сосудов конъюнктивы (ББСК), рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ сердца и внутренних органов, чреспищеводную эхокардиографию, ЭКГ.

Результаты исследований обработаны на компьютере AMD Duron 800 с помощью программы статистической обработки Microcal Origin 6.0.

Результаты и их обсуждение

1-ю группу составили 61 пациент с I степенью активности и подострым течением ИЭ, из них у 52,4% (32 пациента) в клинической картине заболевания отмечены единичные тромбоэмболические/тромбогеморрагические эпизоды (табл. 1). Средний диаметр вегетаций на клапанах по данным ЭХО-кардиоскопического (включая чреспищеводное) исследования соответствовал $6,72 \pm 0,78$ мм. При этом вегетации у 86% (52 пациента) детей локализовались на правой коронарной створке аортального клапана, у 14% (9 больных) — на передней створке митрального клапана. Достоверных различий между размерами и локализацией вегетаций у пациентов с клинической картиной ТЭО и без них не получено. Однако исходные параметры системы гемостаза при наличии тромбоэмболических/тромбогеморрагических проявлений ИЭ имели некоторые особенности: у всех пациентов регистрировалась выраженная гиперагрегация тромбоцитов в ответ на основные индукторы (АДФ и коллаген), а у 39% из них (12 больных) отмечен транзиторный подъем уровня РФМК в плазме крови до $8,4 \pm 0,5$ мг/100мл ($p < 0,001$), сохранявшийся, как правило, в течение недели. Назначение дезагрегантов по описанной выше схеме способствовало нормализации агрегации тромбоцитов к 10-му дню терапии (табл. 2). У пациентов без ТЭО исследуемые параметры системы гемостаза были в пределах нормы.

Во 2-ю группу включены 14 пациентов с ИЭ II степени активности, который протекал подостро во всех случаях. У 71,4% (10 больных) из них отмечалось от одного до двух в различных комбинациях тромбогеморрагических/тромбоэмболичес-

Таблица 1

Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости от степени активности инфекционного эндокардита у детей и подростков

Тромбоэмболические/ тромбогеморрагические эпизоды	Частота, %		
	Степень активности ИЭ		
	I (n=61)	II (n=14)	III (n=12)
Кожные симптомы	—	14,3	16,6
Микротромбозы/микроаневризмы сосудов конъюнктивы	32,7	35,7	25
Нарушение сердечного ритма и проводимости*	29,5	21,4	—
Очаговый миокардит	3,3	21,4	8,3
Инфаркт миокарда	—	—	8,3
Инфаркт почки, ОПН	—	—	16,6
Очаговый гломерулонефрит	5	14,3	16,6
Микотическая аневризма сосудов головного мозга с разрывом	—	—	25
Ишемический инсульт	—	7,1	25
Инфаркт-пневмония	—	—	33,3
Инфаркт селезенки	—	7,1	16,6
Тромбоз анастомоза	—	—	16,6
Тромбоз v.lienalis	—	7,1	8,3
Инфаркт надпочечника	—	—	8,3
Тромбоз бедренной вены	1,6	—	—
Тромбоз центральной артерии сетчатки	—	7,1	—

* вновь выявленные нарушения ритма в виде синоаурикулярных блокады I—II степени, синдрома Вольфа—Паркинсон—Уайта; — изменения не выявлены.

ких эпизодов (табл. 1). Диаметр вегетаций на эндокарде достигал $6,9 \pm 0,67$ мм, что достоверно не отличалось от размеров вегетаций у пациентов 1-й группы. При этом преимущественной их локализацией была правая коронарная створка аортального клапана — 91,6% (12 пациентов), в 8,3% (2 больных) — передняя створка митрального клапана. Достоверных различий между размерами вегетаций при ИЭ, протекавшем с ТЭО и без клинически выраженных тромбоэмболических/тромбогеморрагических эпизодов, не получено. Однако у пациентов с ТЭО вегетации в 100% случаев локализовались на правой коронарной створке аортального клапана. При исследовании системы гемостаза в подгруппе пациентов с ТЭО были выявлены следующие статистически достоверные отличия от подгруппы без тромбоэмболических/тромбогеморрагических эпизодов ИЭ: повышение уровня ФВ до $148 \pm 9,2\%$ ($p < 0,01$), подъем концентрации Д-димеров ($3,2 \pm 1,9$ мкг/мл эквивалентов фибриноге-

на, $p < 0,001$) и уровня РФМК в плазме крови ($13,6 \pm 0,4$ мг/100 мл), снижение активности АТ III до $78,2 \pm 2,4\%$ от нормы, ($p < 0,001$). Средние значения исследуемых параметров системы гемостаза у пациентов 2-й группы представлены в табл. 2. К 24-му дню антибактериальной и дезагрегантной терапии время агрегации тромбоцитов и уровень АТ III нормализовались, в то время как концентрация Д-димеров и РФМК в крови больных хотя и имела тенденцию к снижению, все же оставалась достоверно более высокой в сравнении с контролем (табл. 2).

В 3-ю группу были включены 12 пациентов с III степенью активности ИЭ. Эндокардит протекал в 9 случаях остро, в 3 — подостро. Тромбоэмболический синдром наблюдался у всех пациентов этой группы (табл. 1). Средний диаметр вегетаций был достоверно больше, чем у больных 1-й и 2-й групп, и составил $11,5 \pm 2,2$ мм. Локализация вегетаций была следующей: у 41,6% (5 пациентов) —

Таблица 2

**Показатели системы гемостаза при различной степени активности
инфекционного эндокардита у детей и подростков**

Показатели	Степень активности ИЭ									Контроль
	I			II			III			
	Дни обследования									
	1-й	10-й	24-й	1-й	10-й	24-й	1-й	10-й	24-й	
Тр, ·10 ⁹ / л	247,4±5,3	252±4,8	255±5,4	241,3±6,4	245,3±5,2	251,5±4,4	140±13***	135±5***	187±6,7***	253,9±10,5
АДФ-агрегация, 10 мкг/мл	9,8±0,44***	11,8±0,9	14,2±0,9	9,5±1,0**	12,1±0,84	14,9±0,8	9,25±1,6*	10±0,55*	4,3±1,04	13,4±0,81
АДФ-агрегация, 1,25 мкг/мл	16,7±0,78	17,8±1,0	19±1,4	16±1,24	17,5±0,9	18,4±1,0	16,7±3,6	16,1±2,4	17,7±1,5	18,1±1,2
Коллаген- агрегация, 20 мг/мл	11,7±0,74**	16±1,0	17,4±0,9	12±0,94**	17,1±0,8	18,1±1,1	2,5±1,9	15,6±1,4	9,4±1,4	16,5±0,84
ФВ, %	115,5±5,5	100,6±4,4	121,3±3,8	137±16,3	126,2±12,1	116,2 ± 11,2	178,4±12,6***	165,2±5,5***	128±10,1	103,5±2,7
АПТВ, с	45,1±2,0	40,1±2,3	42,4±3,3	49,5±7,0	45,4±4,4	40,2±1,9	41,2±2,5	40,3±3,3	38,8±3,6	42,1±1,89
ПВ, с	13,2±0,45	12,2±1,1	12,9±3,2	17,4±3,0	15,1±2,6	13,1±2,2	13,05±1,2	13,4±3,6	12,5±2,6	13,84±0,67
ТВ, с	21,6±1,3	20,2±2,2	23,4±1,9	21,9±3,9	26,2±2,6	23,7±2,4	21,8±3,8	25,8±4,1	27,2±3,9	25,5±3,6
Фг, г/л	3,2±0,1	3,4±0,3	3,1±0,2	3,2±0,12	3,5±0,2	3,4±0,4	1,9±0,3***	1,7±0,4***	2,2±0,4***	3,4±0,5
РФМК, мг/100мл	4,0±0,2	3,9±0,3	3,5±0,2	11,9±1,7***	14,4±2,2***	6,2±1,1***	18,4±2,1***	12,1±1,1***	8,3±1,5	3,6±0,1
Д-димеры, мкг/мл эквивалентов Фг	0,44±0,09	0,38±0,1	0,46±0,1	2,4±0,7***	1,4±0,3***	0,8±0,3***	6,0±0,6***	4,5±0,6***	2,3±0,4***	<0,5
АТ III, %	96,1±4,5	92,1±3,7	98,3±4,4	87,1±5,1*	70,6±8,4**	98,5±4,5	65,7±7,7***	58,7±6,7***	88,9±4,7*	100,3±1,8
Протеин С, НО	0,77±0,05	0,73±0,06	0,76±0,04	0,71±0,08	0,72±0,07	0,74±0,05	0,65±0,03***	0,42±0,06***	0,71±0,04	0,76±0,07
Плазминоген, %	84,1±2,7	88,3±1,4	86,5±1,9	84,3±5,1	85,1±4,3	89,2±2,2	60,8±8,1**	71,2±8,3*	85,9±5,6	90,4±4,4
ЭХТ, с	24±0,69	23,1±0,7	25,1±1,2	20±2,0	24,3±1,9	23,9±1,5	22,7±3,5	21±1,2	24,6±2,0	23,6±0,56
ЛЕТ, с	27,1±0,67	29,6±2,1	31,2±1,1	26±2,8	25,9±1,7	28,7±1,2	30±4,0	27,1±1,9	28,4±2,3	29,5±1,4

Тр — тромбоциты, АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время, ПВ—протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, АТ III — антитромбин III, НО — нормализованное отношение, ЭХТ — эхитоксовый тест, ЛЕТ — лебетоксовый тест; достоверность различий при сравнении с контролем: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

передняя створка митрального клапана, у 16,6% (2 пациента) — правая коронарная створка аортального клапана, у 16,6% (2 больных) — сосуды эндокарда, у 8,3% (один пациент) — клапан легочной артерии и у 16,6% (2 больных) — трикуспидальный клапан. Статистически достоверных различий в размерах вегетаций у пациентов с различным расположением вегетаций на клапанном аппарате либо сосудах эндокарда получено не было. Однако в 3-й группе обследованных локализация вегетаций на передней створке митрального клапана была ассоциирована с высокой летальностью — у 3 из 4 умерших пациентов был поражен митральный клапан. Следует отметить, что именно при манифестных клинических проявлениях тромбоэмболического/тромбогеморрагического синдрома удалось расшифровать этиологию ИЭ в 100% случаев. Возбудителями болезни у 66,6% больных были стафилококки (*S. aureus*, *S. aureus* MRS, *S. epidermidis*), в 22,2% — синегнойная палочка (*Pseudomonas putrefaciens*, *Sternotrophomonas maltophilia*), в 11,1% — энтерококки (*E. faecalis*). Характер выявленных изменений параметров системы гемостаза свидетельствовал о наличии острого ДВС-синдрома [6]: умеренная тромбоцитопения, гипофибриногенемия, дефицит физиологического антикоагулянта АТ III, значительный подъем уровня Д-димеров и концентрации РФМК в плазме крови (табл. 2). Скрининг нарушений в системе протеина С обнаружил снижение нормализованного отношения (НО) в 1,8 раза (табл. 2), что при нормальных показателях «Фактор V-PC-теста» (НО $0,89 \pm 0,03$; контроль $>0,8$) свидетельствовало о дефиците первичных антикоагулянтов — протеинов С+S. Кроме того, была выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде гиперагрегации тромбоцитов и резкого повышения активности ФВ, а также истощение резервов плазминогена в плазме крови (табл. 2). К 24-му дню терапии в исследуемых анализах крови нормализовались количество тромбоцитов, концентрация Фг, уровень протеинов С+S; при этом уровень Д-димеров и концентрация РФМК оставались умеренно повышенными (табл. 2). Средние показатели активности АТ III были в пределах нормы, однако, при сравнении с группой контроля, они оставались достоверно более низкими (табл. 2). Помимо антибактериальной терапии ИЭ, 8 из 12 пациентов получали антикоагулянты по описанной выше схеме. Важно отметить, что антикоагулянтная терапия не предупреждала развитие эпизодов тромбоэмболий. Напротив, последние регистрировались с наибольшей частотой на 2—3-й неделе после начала терапии и оказались фатальными для 4 пациентов (в 3 случаях причиной смерти был разрыв интракраниальной МА в бассейне средней мозговой артерии, в одном — ишемический инсульт).

Локализация вегетаций на правой коронарной створке аортального клапана сопровождалась ТЭО

в 75% случаев ИЭ. При расположении вегетаций на передней створке митрального клапана ТЭО регистрировались несколько реже — в 54,5% случаев (6 пациентов), — однако оказались фатальными для 50% (3 пациентов).

Структура выявленных ТЭО ИЭ представлена на рисунке.

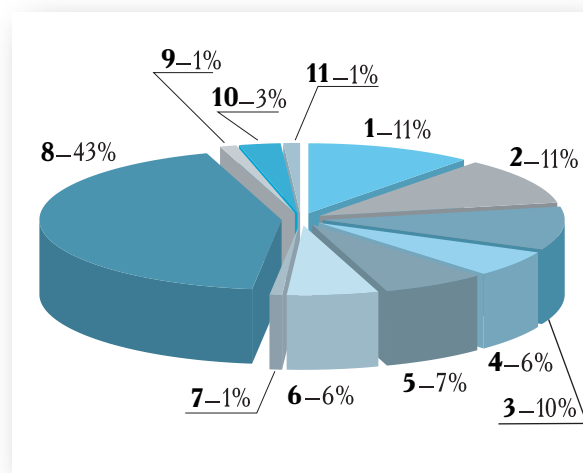


Рисунок. Структура тромбоэмболических/тромбогеморрагических осложнений инфекционного эндокардита у детей.

1 — головной мозг, 2 — сердце, 3 — почки, 4 — легкие, 5 — селезенка, 6 — кожа, 7 — конечности, 8 — сосуды конъюнктивы, 9 — центральная артерия сетчатки, 10 — сосудистый анастомоз, 11 — надпочечник.

Мы попытались установить связь между этиологией ИЭ, размером и локализацией вегетаций, клиническими проявлениями тромбоэмболического/тромбогеморрагического синдрома, а также нарушениями в системе гемостаза. Локализация вегетаций на правой коронарной створке аортального клапана сопровождалась ТЭО в 75%, а на передней створке митрального клапана — только в 54,5%. Оказалось, что резко повышают риск развития ТЭО стафилококковая этиология ИЭ, размер вегетаций на клапанах более 11,5 мм и их локализация на правой коронарной створке аортального клапана, а также нарушения системы гемостаза в виде увеличения активности ФВ, как основного маркера эндотелиальной деструкции, до 178% и более, гиперагрегации тромбоцитов в ответ на АДФ и коллаген (табл. 2), лимита уровня АТ III (менее 87% от нормы) и снижения содержания протеинов С+S (при $НО < 0,65$), в сочетании с активацией фибринолитической системы — повышением концентрации Д-димеров в плазме крови в 5 раз и более, последующим истощением резерва плазминогена (менее 60%), подъемом уровня продуктов паракоагуляции — РФМК в 3 раза и более.

Заключение

В детском и подростковом возрасте тромбоэмболические эпизоды ИЭ встречаются несколько чаще, чем в терапевтических клиниках, составляя, по нашим данным, 62%; тогда как у взрослых больных их фиксируют не более чем в 50% случаев [7, 8].

Возникновение ТЭО у детей возможно при любой степени активности ИЭ, однако их развитие закономерно ожидать при II—III степенях активности заболевания на 2—3-й неделе проведения антибактериальной терапии заболевания. Обнаружено, что предикторами ТЭО у детей являются не только и не столько изменение параметров системы гемостаза (активация сосудисто-тромбоцитарного звена, системы фибринолиза, дефицит естественных антикоагулянтов, повышение продуктов паракоагуляции, гипофибриногенемия и тромбоцитопения), но и диаметр вегетаций более 11,5 мм, их локализация на правой коронарной створке аортального клапана, а также стафилококковая этиология заболевания. Расположение вегетаций

на передней створке митрального клапана отчетливо ассоциируется с высокой летальностью.

ТЭО, с одной стороны, являются проявлением естественного течения ИЭ (тромбообразование на клапанах сердца с последующими эмболиями) [2], о чем свидетельствует присутствие тромбоэмболических эпизодов и при минимальной степени активности ИЭ, с другой — следствием системной активации гемокоагуляции с развитием острого ДВС-синдрома, наблюдавшегося у наших пациентов в 13,8% случаев, что требует осуществления непрерывного мониторинга за показателями системы гемостаза у больных ИЭ.

Наконец, следует подчеркнуть, что проводимая антикоагулянтная терапия не предупреждала развития ТЭО у наших пациентов, однако малое количество больных, получавших фраксипарин и фенилин, не позволяет сделать однозначных выводов о целесообразности включения антикоагулянтов в комплексную терапию ИЭ у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 72—76.
2. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 10. — С. 392—395.
3. Гогин Е.Е. // Врач. — 1999. — № 4. — С. 4—6.
4. Данилогорская Ю.А., Сумароков А.В., Урбанович Е.Г. // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 49—52.
5. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальные эндокардиты. — М., 1978.
6. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания. — 2-е изд. — Н. Новгород, 1998.
7. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. — М., 2002.
8. Bayer A., Bolger A.F., Taubert K.A. et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2936—2948.
9. Citak M., Mavroudis C., Rees A. // Ann. Thorac Surg. — 1992. — Vol. 54, № 4. — P. 755—760.
10. Durack D.T., Lukes A.S., Dright D.K. et al. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 96, № 3. — P. 200—209.
11. Ferrieri P., Gewitz M.H., Gerber M.A. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 17. — P. 2115—2126.
12. Gallucci S.D., Grinberg M., Mansur A.J. // Rev. Port. Cardiol. — 1992. — Vol. 11, № 12. — P. 1067—1076.
13. Kanaya N., Sato K., Komeichi T. et al. // Masui. — 1993. — Vol. 42, № 9. — P. 1359—1362.
14. Kuikka A., Syrjanen J., Valtonen V. // Eur. Heart J. — 1993. — № 14. — P. 20—23.
15. Tornos P., Almirante B., Mirabet S. et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 8, № 159. — P. 473—474.

© Коллектив авторов, 2003

В.Ю. Петров¹, Л.Н. Якунина², Т.Г. Плахута³, Г.И. Сосков¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОРВИ И ГРИППОМ

¹ Измайловская детская городская клиническая больница,

² НИИ детской гематологии Минздрава РФ, ³ РГМУ, Москва

Наиболее частыми причинами развития острой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у детей являются вирусные респираторные инфекции. Несмотря на однородность клинических проявлений ОРВИ и гриппа, у детей с ИТП, в зависимости от этиологического фактора, выявлен ряд особенностей течения заболевания и результатов различных методов терапии. Авторы наблюдали 75 детей с ИТП, возникшей после ОРВИ, и 77 детей с ИТП, возникшей после гриппа.