

Особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при системном васкулите Kawasaki

Е.А.Никитина¹, Л.В.Брегель¹, В.М.Субботин², Е.И.Нешина³

¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей;

²Областная клиническая больница, Иркутск;

³Областной диагностический центр, Иркутск

Целью исследования явилось изучение состояния системы гемостаза при болезни Kawasaki. Обследовано 108 детей в острой, подострой и хронической стадиях заболевания и в периоде реконвалесценции. Группу сравнения составили 30 больных геморрагическим васкулитом (15 в ранней стадии и 15 – с хроническим течением заболевания с поражением почек). В ранних стадиях болезни Kawasaki у 63% детей выявлены признаки подострого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), проявляющегося гиперкоагуляцией с преимущественной активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. С 3 нед заболевания к выявленным ранее изменениям присоединяется снижение показателей фибринолиза. В хронической стадии болезни Kawasaki более чем у половины пациентов сохраняются признаки хронически текущего ДВС-синдрома.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, система гемостаза, ДВС-синдром, гиперкоагуляция

Specific features of disseminated intravascular coagulation syndrome in systemic vasculitis (Kawasaki disease)

E.A.Nikitina¹, L.V.Bregel¹, V.M.Subbotin², E.I.Neshina³

¹Irkutsk State Institute of Post-Graduate Medical Education;

²Regional Clinical Hospital, Irkutsk;

³Regional Diagnostic Center, Irkutsk

The objective of the investigation was to study the state of the hemostatic system in the Kawasaki disease. The examination involved 108 children in the acute, subacute, convalescence and chronic stages of the disease. The reference group comprised 30 patients with hemorrhagic vasculitis, among which 15 at the early stage and 15 with the chronic course of the disease with renal involvement. At early stages of the Kawasaki disease, in 63% of children the signs of subacute disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC-syndrome), presented by hypercoagulation with predominant activation of vascular-thrombocytic hemostasis. Beginning from the 3rd week of the disease, the decrease of the fibrinolysis indices added to previously revealed changes. In the chronic stage of the Kawasaki disease, more than a half of the patients retained the signs of chronic DIC-syndrome.

Key words: Kawasaki disease, hemostatic system, DIC-syndrome, hypercoagulation

Причинами развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) у детей являются в первую очередь тяжелые генерализованные инфекции и системные васкулиты. Среди последних в детском возрасте наиболее часто встречаются болезнь Шенлейна–Геноха (геморрагический васкулит) и слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром (болезнь Kawasaki) [1, 2].

Системные васкулиты – это иммунокомплексные заболевания, сопровождающиеся развитием ДВС-синдрома, то есть интенсивным формированием внутрисосудистых кровяных сгустков преимущественно в микроциркуляторном русле. Сгустки имеют различную морфологическую структуру, что определяет полиморфность нарушений функции разных

органов и тканей, вплоть до угрожающих жизни симптомов. При постоянной активации свертывания крови, обусловленной длительно текущим воспалением, изменения в системе коагуляции могут продолжаться от нескольких недель (подострые) до нескольких месяцев и лет (хронические формы). В этих случаях клинические признаки геморрагий и тромбозов нередко отсутствуют, а лабораторное исследование выявляет только признаки I–IIa стадий ДВС-синдрома [3, 4].

Ранние стадии системного васкулита Kawasaki и болезни Шенлейна–Геноха у большинства детей заканчиваются полным выздоровлением, однако в отдаленной стадии (спустя несколько месяцев либо лет) у ряда больных наблюдаются проявления коронарного (при болезни Kawasaki) или почечного васкулита (при геморрагическом васкулите). При этом в отдаленной стадии болезни Kawasaki коронарные аневризмы и/или стенозы не сопровождаются изменениями в стандартных лабораторных исследованиях крови, и считаются осложнением закончившегося ранее воспалительного процесса в венечных артериях [5].

Для корреспонденции:

Брегель Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Иркутского государственного института усовершенствования врачей

Адрес: 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Телефон: (3952) 466-869

Статья поступила 17.01.2005 г., принята к печати 24.05.2005 г.

Нарушения гемостаза в ранних стадиях системного васкулита Kawasaki включают: тромбоцитоз, повышение индуцированной агрегации тромбоцитов и уровня фибриногена, снижение содержания антитромбина III и удлинение XII-а зависящего фибринолиза [2, 5–8].

В отдаленной стадии болезни Kawasaki, зарегистрированы случаи внезапной сердечной смерти (чаще от острого коронарного тромбоза). Однако нам не удалось найти в мировой литературе исследований состояния гемокоагуляции спустя несколько месяцев либо лет от начала заболевания.

Целью работы явилось сравнительное изучение нарушений системы гемостаза в ранних и отдаленной (хронической) стадиях системного васкулита Kawasaki.

Пациенты и методы

За период с 1997 по 2002 г. обследовано 108 детей с болезнью Kawasaki в возрасте от 3 мес до 17 лет. Диагноз основывался на классических клинических симптомах: лихорадка 37,5–40°C (без других видимых причин) в течение 5 или более дней, экзантема, покраснение, отечность ладоней и стоп, шелушение кожи, негнойный шейный лимфаденит, 2-сторонний конъюнктивит, гиперемия слизистой ротоглотки, сухость и трещины губ, «земляничный» язык [9]. У всех больных с помощью стандартных диагностических тестов были исключены сходные по симптоматике инфекционные, аутоиммунные и гематологические заболевания.

В острой и подострой стадиях болезни Kawasaki (до 21 дня от ее начала) были обследованы 27 детей (группа 1) – 15 мальчиков и 12 девочек, средний возраст которых был $7,4 \pm 4,3$ г. В стадии реконвалесценции (21–60 день) наблюдалось 24 ребенка (группа 2 – 13 мальчиков и 11 девочек, средний возраст $8,3 \pm 4,7$ г. В хронической стадии (свыше 60 дней) – 57 детей (группа 3), 24 мальчика и 13 девочек, средний возраст $9,2 \pm 4,5$ г. Группами сравнения были 15 детей в ранней стадии геморрагического васкулита (группа 4), состоявшая из 9 мальчиков и 6 девочек, средний возраст $6,6 \pm 3,4$ г, и 15 детей с хроническим течением этого заболевания (группа 5), в которой было 8 мальчиков и 7 девочек, средний возраст $8,0 \pm 3,3$ г.

В острой и подострой стадиях болезни Kawasaki, кроме указанных выше классических диагностических симптомов, у 23 детей выявлены признаки коронарного васкулита, в том числе у 3 – в сочетании с почечным, у одного из них кроме сосудистых проявлений имело место поражение печени (умеренное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови). В периоде реконвалесценции лихорадка и симптомы поражения кожи, слизистых и лимфатических узлов постепенно угасли у 24 детей, но сохранялись симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, сочетавшиеся у 3 с проявлениями почечного васкулита и с поражением печени у 1 из них.

На ранних стадиях геморрагического васкулита у 4 пациентов из 15 имел место кожный синдром, у 7 – кожно-суставной, у одного – кожно-суставно-абдоминальный, и у 3 – кожно-суставно-абдоминально-почечный. У всех наблюдаемых детей на ранних стадиях обоих заболеваний отмечались стандартные лабораторные признаки активности воспалительного процесса (увеличение СОЭ, лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка).

В группу детей с хронической стадией болезни Kawasaki входило 57 пациентов с клиническими, ЭКГ и Эхо-КГ-признаками коронарного васкулита, но симптомы, характерные для острой стадии, отсутствовали. В группе детей с хронической стадией геморрагического васкулита было 15 пациентов с поражением почек (гломерулонефрит).

Обследование пациентов на ранних и отдаленной стадиях болезни Kawasaki, как и в ранней стадии геморрагического васкулита, проводилось до назначения патогенетической терапии (при первой – это внутривенный иммуноглобулин, ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин). Все дети с хроническим течением геморрагического васкулита ранее, в начале болезни (за несколько месяцев до нашего исследования) получали стандартную патогенетическую терапию (гепарин, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды), причем последние принимали постоянно, и отменить их было невозможно (в интересах исследования).

Для оценки гемостаза использовались: подсчет тромбоцитов визуально с помощью счетной камеры, определение агрегационной функции тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) (визуальным методом А.С.Шитиковой), активированное время рекальцификации плазмы по Hattersly, активированное парциальное тромбопластиновое время методом Соеп et al., определение протромбинового комплекса по методу Квика, определение фибриногена по Рутберг; оценка фибринолиза и ретракции сгустка (естественный лизис фибринового сгустка по М.А.Котовицкой и Б.И.Кузнику), определение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) с помощью ортофенантролинового теста.

Результаты исследования и их обсуждение

В ранних стадиях болезни Kawasaki (острой, подострой и реконвалесценции) у 63% детей были обнаружены изменения в коагулограмме, соответствующие I стадии ДВС-синдрома. Так, снижение активированного времени рекальцификации плазмы наблюдалось у 37% пациентов (против 13% при геморрагическом васкулите, $p < 0,0001$), а гиперагрегация по активированному парциальному тромбопластиновому времени выявилась у 18% (против 67% соответственно, $p < 0,0001$). Разница в частоте этих нарушений может объясняться тем, что на активированное время рекальцификации плазмы влияет с одной стороны – состояние тромбоцитарного звена, а с другой – изменения активности ряда плазменных факторов и антикоагулянтов, тогда как при определении активированного парциального тромбопластинового времени влияние тромбоцитов исключается.

Уровень фибриногена повышался более чем у половины детей как при болезни Kawasaki, так и при геморрагическом васкулите (63 и 53% соответственно, $p > 0,1$). С такой же частотой в ранних стадиях обоих заболеваний отмечалось снижение фибринолиза (у 56 и 67%, соответственно, $p > 0,1$) и увеличение РФМК (у 85 и 87%, $p > 0,8$).

Тромбоцитоз отмечался в ранних стадиях болезни Kawasaki у 56% пациентов (при геморрагическом васкулите лишь у 20%, $p < 0,0001$), а гиперагрегация тромбоцитов – у 52%, а в период реконвалесценции даже у 72% (против 27% соответственно, $p < 0,0001$).

Таблица 1. Показатели гемостаза в острой и подострой стадиях болезни Kawasaki и геморрагическом васкулите

	Группа 1 (болезнь Kawasaki)	Группа 4 (геморрагический васкулит)	<i>p</i>
Число тромбоцитов, $n \times 10^9/\text{л}$	352 ± 31,2	245,5 ± 16,1	< 0,01
Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, с	14,2 ± 1,2	15,9 ± 1,0	> 0,3
Фибриноген, г/л	4,2 ± 1,6	3,56 ± 0,3	> 0,2
Активированное время рекальцификации, с	46,8 ± 7,7	56,9 ± 3,0	< 0,004
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	29,3 ± 0,9	23,8 ± 1,0	< 0,0002
Фибринолиз, %	11,6 ± 5,7	8,3 ± 1,3	< 0,04
Растворимые фибринмономерные комплексы, $n \times 10^{-2}$ г/л	11,6 ± 6,9	10,6 ± 2,7	> 0,7

Таблица 2. Показатели гемостаза в стадии реконвалесценции болезни Kawasaki

	Группа 2 (болезнь Kawasaki)	Группа 4 (геморрагический васкулит)	<i>p</i>
Число тромбоцитов, $n \times 10^9/\text{л}$	397 ± 32,6	245,5 ± 16,1	< 0,003
Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, сек	12,2 ± 0,8	15,9 ± 1,0	< 0,007
Фибриноген, г/л	3,58 ± 0,3	3,56 ± 0,3	> 0,9
Активированное время рекальцификации, сек	47,3 ± 1,2	56,9 ± 3,0	< 0,005
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	30,5 ± 1,1	23,8 ± 1,0	< 0,0002
Фибринолиз, %	8,6 ± 1,7	8,3 ± 1,3	> 0,8
Растворимые фибринмономерные комплексы, $n \times 10^{-2}$ г/л	10,4 ± 1,6	10,6 ± 2,7	> 0,9

Среднее значение активированного времени рекальцификации плазмы в острой и подострой стадиях болезни Kawasaki уменьшено по сравнению с пациентами с геморрагическим васкулитом (табл. 1), в то время как уровни фибриногена и РФМК были повышены в обеих группах. У детей с болезнью Kawasaki средний уровень активированного парциального тромбопластинового времени не отличался от стандартных значений, тогда как при геморрагическом васкулите оно было ускорено. Спонтанный фибринолиз за 3 ч при болезни Kawasaki оставался на нормальном уровне, а в группе детей с геморрагическим васкулитом был снижен. Среднее число тромбоцитов было достоверно выше при болезни Kawasaki.

В стадии реконвалесценции последней к обнаруженным изменениям лабораторных показателей присоединялись достоверная гиперагрегация тромбоцитов и снижение показателей спонтанного фибринолиза (табл. 2).

Таким образом, при болезни Kawasaki гиперкоагуляция развивается с преимущественной активацией сосудистотромбоцитарного звена, а при геморрагическом васкулите она сопровождается преимущественной активацией внутреннего пути коагуляционного звена гемостаза.

У пациентов в хронической стадии болезни Kawasaki типичные признаки воспалительного процесса в общем анализе крови отмечались значительно реже, чем при геморрагическом васкулите (лейкоцитоз у 14% против 33%, $p = 0,003$; увеличение СОЭ у 15% против 26% соответственно, $p > 0,08$). В то же время повышение титра С-реактивного белка в хронической стадии обоих васкулитов было зарегистрировано с близкой частотой (у 30% против 26% соответственно, $p > 0,6$).

В хронической стадии болезни Kawasaki снижение активированного времени рекальцификации плазмы выявлено у 51% (при геморрагическом васкулите у 20%, $p < 0,0001$), при

Таблица 3. Показатели гемостаза в хронической стадии болезни Kawasaki и геморрагического васкулита

	Группа 3 (болезнь Kawasaki)	Группа 5 (геморрагический васкулит)	<i>p</i>
Число тромбоцитов, $n \times 10^9/\text{л}$	335 ± 14,6	255,1 ± 13,9	< 0,04
Активированное время рекальцификации, сек	46,1 ± 0,8	55,8 ± 1,9	< 0,0001
Фибринолиз, %	8,2 ± 0,7	9,4 ± 1,4	> 0,8
Растворимые фибринмономерные комплексы, $n \times 10^{-2}$ г/л	10,4 ± 1,0	6,0 ± 1,1	> 0,09

этом активированное парциальное тромбопластиновое время не изменялось в обеих группах. Снижение фибринолиза в обеих группах обнаружено с одинаковой частотой (у 67% и 73% соответственно, $p > 0,4$), как и увеличение РФМК (у 81% и у 73% соответственно, $p > 0,2$). Тромбоцитоз при болезни Kawasaki сохранялся у 58% пациентов (против 20% при геморрагическом васкулите, $p < 0,0001$).

При сравнении средних значений в хронической стадии болезни Kawasaki сохранялись тромбоцитоз и ускорение активированного времени рекальцификации плазмы, а у детей с геморрагическим васкулитом эти показатели были в пределах нормы (табл. 3). В то же время в хронической стадии у пациентов с обоими васкулитами выявлено повышение РФМК и снижение фибринолиза.

Сравнение показателей гемостаза в острой и подострой стадиях, периоде реконвалесценции и хронической стадии болезни Kawasaki показало (см. рисунок), что среднее число тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, активированного времени рекальцификации плазмы, фибринолиз и РФМК достоверно не различались между собой, а повышение фибриногена достоверно более выражено в острой и подострой стадиях, чем при реконвалесценции и в хронической стадии заболевания.

Выявленные в ранних стадиях болезни Kawasaki нарушения гемостатических показателей (тромбоцитоз и гиперагрегация тромбоцитов, рост уровня фибриногена, укорочение активированного времени рекальцификации плазмы, снижение спонтанного фибринолиза, повышение РФМК) подтверждают наличие подострой фазы синдрома диссемини-

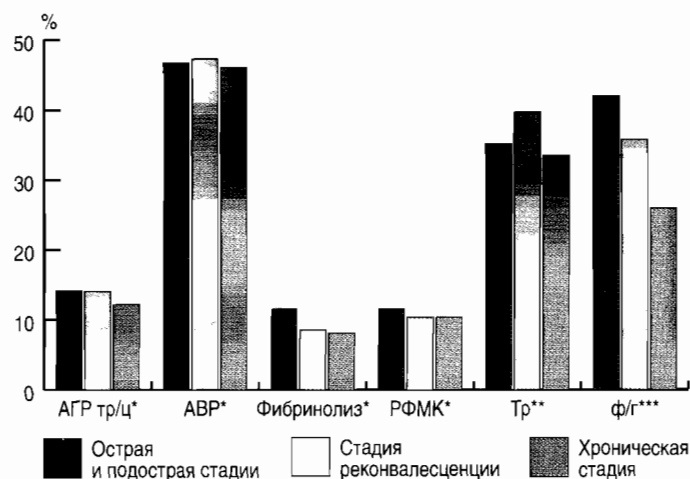


Рисунок. Показатели гемостаза в ранней и отдаленной стадиях болезни Kawasaki. АГР тр/ц – агрегация тромбоцитов; АВР – активированное время рекальцификации; РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы; Тр – тромбоциты; ф/г – количество фибриногена. * $p > 0,7$; ** $p > 0,1$; *** $p < 0,0001$.

рованного сосудистого свертывания. Обнаруженные нами в хронической стадии этого заболевания изменения гемостатических показателей (тромбоцитоз, укорочение активированного времени рекальцификации плазмы, увеличение РФМК, снижение фибринолиза) свидетельствуют о сохранении хронического варианта этого синдрома.

Выявленные в отдаленной стадии болезни Kawasaki изменения гемостаза более выражены, чем при геморрагическом васкулите. Этот факт можно объяснить тем, что всем детям с хроническим течением последнего диагноз был поставлен на ранних стадиях, следовательно, они получали стандартную терапию этого васкулита сразу после верификации диагноза с продолжением лечения почечного васкулита в отдаленной его стадии. Напротив, пациентам, обратившимся к нам в хронической стадии болезни Kawasaki, диагноз не был установлен ранее (ни в острой, ни в подострой его стадиях), поэтому стандартную терапию этого заболевания до момента нашего обследования они не получили.

Лабораторные признаки хронического ДВС-синдрома в отдаленной стадии болезни Kawasaki, протекающей с поражением коронарных артерий без острых клинических проявлений и без изменений в стандартных лабораторных анализах, не исключают вероятности латентного течения иммунного воспалительного процесса в венозном русле, что требует дальнейших исследований.

Выводы

1. В ранних стадиях болезни Kawasaki изменения в системе гемостаза проявляются гиперкоагуляцией с преимущественной активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что характерно для подострого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

2. До 3-й нед заболевания показатели агрегационной функции тромбоцитов и фибринолиза изменяются незначи-

тельно. Наиболее выраженные изменения гемостаза выявляются на 3–6 нед болезни (тромбоцитоз, гиперагрегация тромбоцитов, ускорение активированного времени рекальцификации, рост уровня фибриногена и растворимых фибринных комплексов, снижение показателей фибринолиза).

3. В хронической стадии болезни Kawasaki, несмотря на отсутствие изменений в общем анализе крови у большинства пациентов, более чем в половине случаев сохраняются лабораторные признаки хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с преимущественной активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и снижением показателей фибринолиза.

Литература

1. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. Часть II. Система гемостаза. Геморрагические заболевания. Иркутск, 1999; 380.
2. Брегель Л.В. Коронариты (болезнь Kawasaki и недифференцированные формы) – как основа раннего формирования ишемической болезни сердца в детском и молодом возрасте. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 1998. 41.
3. Бокарев И.Н. Постоянное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Клиническая медицина 2000; 8: 37–42.
4. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхта Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М.: ВУНМЦ, 1999; 464.
5. Gedalia A. Kawasaki disease: an update. Curr Rheumatol 2002; 4(1): 25–9.
6. Doerfen J., Wasser S., Breidenbach H., Demula M. Haematological and hemostasis findings in Kawasaki syndrome. Folia Haematol 1986; 113(4): 504–14.
7. Burns J.C., Glode M.P., Clarke S.H., et al. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome. Identification of patient at high risk for development of coronary artery aneurysms. J Pediatr 1984; 105(2): 201–11.
8. Baur K.A. Activation markers of coagulation. Bailliere's Best Pract Res Clin Haematol 1999; 12(3): 387–406.
9. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Am J Dis Child 1990; 144: 1218–9.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Отсутствие гиперкоагуляции в остром периоде болезни Kawasaki

Болезнь Kawasaki – синдром системного васкулита с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы. Повреждение эпителиальных клеток предполагает предрасположенность к развитию коронарных васкулярных расстройств, за которыми следуют претромботические осложнения. Целью настоящего исследования было изучение клинической значимости активации эпителиальных клеток и гиперкоагуляции в патогенезе болезни Kawasaki, с определением в плазме крови маркеров, коррелирующих с развитием коронарных аневризм. Функция эпителиальных клеток и состояние свертывающей системы изучались у 52 пациентов в остром периоде болезни Kawasaki, у 20 пациентов с лихорадкой (контрольная группа) и у 20 здоровых добровольцев. Исследовались следующие биологические маркеры повреждения эпителиальных клеток и гиперкоагуляции: тромбомодулин, тканевой фактор, ингибитор тканевого фактора, фактор Виллебранда, VII фактор коагуляции, активатор VII фактора, фрагмент протромбина 1 + 2 и D-димер. Транзитное расширение коронарных артерий было наиболее частым (55,8%) осложнением, развитие коронарной аневризмы было отмечено у 5 (9,6%) пациентов. Уровни фактора Виллебранда, VII фактора коагуляции, фрагмента протромбина 1 + 2 и D-димера были выше у пациентов в остром периоде болезни Kawasaki, чем у здоровых, но не с лихорадящими больными. Маркеры повреждения эпителиальных клеток и гиперкоагуляции не различались у пациентов с коронарными осложнениями и без таковых. Проведенные исследования не показали развития претромботического состояния в остром периоде болезни Kawasaki. Полученные результаты свидетельствуют, что в остром периоде болезни Kawasaki не возникает гиперкоагуляции. Маркеры повреждения эпителиальных клеток и гиперкоагуляции не предрасполагают к возникновению коронарных аневризм при болезни Kawasaki.

Источник: Lin M.T., Tsao L.Y., Cheng M.L., et al. *Pediatr Int.* 2005; 47(2): 126–31.