



УДК: 616. 323–007. 61+616. 322–005. 1–08

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ**М. В. Дроздова, Е. В. Тырнова, Ю. К. Янов****ESTIMATION OF SYSTEM HEMOSTASIS STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC LYMPH PROLIFERATIVE SYNDROME****M. V. Drozdova, E. V. Tyrnova, Yr. Janov***ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий»
(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)*

Исследовали показатели гемостаза у 157 детей при хроническом лимфопролиферативном синдроме герпесвирусной (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) и стрептококковой этиологии. Скрининг нарушений гемостаза: количество тромбоцитов, протромбиновое время (тест Квика), АПТВ. Уточняющие тесты: агрегация тромбоцитов, D-димер. В скрининге нарушения тромбоцитарного гемостаза, внешнего и внутреннего пути плазменного гемостаза наблюдались у трети больных хроническим лимфопролиферативным синдромом, направляемых на хирургическое лечение (28, 6%, 35, 1%, 14, 1%). Угнетение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено у 10, 2% детей. Среди детей с неудовлетворительными результатами скрининга у каждого четвертого (26%) нарушены адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов. Частота гипокоагуляционных нарушений гемостаза возрастает при хроническом лимфопролиферативном синдроме, обусловленном активной фазой ВЭБ-инфекции (поздняя первичная инфекция, ранняя пост-инфекция, реактивация), и ассоциациях инфекционных агентов: ВЭБ, цитомегаловирус и бета-гемолитический стрептококк; герпесвирусы.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), бета-гемолитический стрептококк, гемостаз, лимфопролиферативный синдром, дети

Библиография: 19 источников

Investigated indicators of hemostasis at 157 children with chronic lymph proliferative syndrome herpes viral (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus) and streptococcal etiology. Screening of hemostasis disorders: platelet quantity, prothrombin time (Quick's test), APTT. Specifying tests: platelet aggregation, D-dimer. Screening disorders of platelet hemostasis, external and internal way plasma hemostasis were observed at third sick chronic lymph proliferative syndrome, assumed to surgical treatment (28, 6%, 35, 1%, 14, 1%). Oppression adrenaline-induced platelet aggregation is revealed at 10, 2% children. Among children with abnormal instrumental results of screening at every fourth (26%) are broken adhesive and aggregative properties platelet. Frequency of hypo coagulation hemostasis disorders increases at chronic lymph proliferative syndrome caused by an active phase of the VEB-infection (late primary infection, early post-infections, reactivation), and associations of infectious agents: VEB, cytomegalovirus and streptococcus beta-hemolytic; herpes viral.

Keywords: Epstein-Barr (VEB) virus, cytomegalovirus (CMV), streptococcus beta-hemolytic, hemostasis, chronic lymph proliferative syndrome, children

Bibliography: 19 sources.

Лимфопролиферативный синдром служит критерием иммунокомпрометации и признаком существенных функциональных дефектов в иммунной системе, проявляющихся клиническими вариантами хронической иммунной недостаточности, формированием иммунологической толерантности к патогену, длительным, иногда пожизненным патогенным носительством. При герпесвирусной и стрептококковой инфекции лимфопролиферативный синдром – обязательный компонент патогенеза как следствие лимфотропности патогена. Известно, что между системами иммунитета и гемостаза существует тесная взаимосвязь, поэтому сдвиги в одной из них могут усугублять изменения в другой и, следовательно, усиливать патогенетические механизмы проявления заболеваний.



Хирургическое вмешательство любого характера и объема таит в себе опасность нарушений в системе гемостаза [10, 11, 9]. Прослеживается тенденция к увеличению частоты возникновения послеоперационных тромботических и геморрагических осложнений, в патогенезе которых существенное значение придают нарушениям гемостатической функции организма. Согласно современным представлениям о физиологии свертывания крови, внешний и внутренний пути активации неразрывно связаны друг с другом. Ведущая роль в инициации свертывания принадлежит тканевому фактору (внешний путь). Активированные тромбоциты и мембраны поврежденных клеток участвуют в формировании теназного и протромбиназного комплексов, которые обеспечивают значительное ускорение процесса свертывания (2 стадия) [10].

Причиной кровотечений при операциях на миндалинах лимфоэпителиального глоточного кольца могут быть различные факторы: аномальное расположение крупных кровеносных сосудов, неправильная техника операции, не до конца удаленные остатки аденоидных вегетаций [7, 8]. Сопутствующие заболевания способствуют нарушению функции эндотелия, тромбоцитов и активации плазменных факторов [2, 3]. При проведении аденотомии, тонзиллотомии, тонзиллэктомии существует высокий риск возникновения кровотечения у детей с бессимптомными формами геморрагического диатеза.

Исследование системы свертывания крови имеет решающее значение для диагностики различных видов кровоточивости. Лабораторные исследования призваны определить локализацию нарушений гемостаза и степень функциональных нарушений [1] гемостатических функций в предоперационном периоде для снижения риска возникновения кровотечения при оперативном вмешательстве.

Цель исследования: оценка состояния системы гемостаза у детей при лимфоидной пролиферации герпесвирусной и бактериальной этиологии.

Пациенты и методы

Обследовано 157 детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом в возрасте от 3 до 15 лет. Отбор данной категории больных осуществлялся из числа поступивших в НИИ ЛОР на консультацию и обследование для решения вопроса о необходимости проведения хирургической санации в области лимфоэпителиального глоточного кольца (аденотомии, тонзиллотомии, тонзиллэктомии). На момент обращения острые клинические явления у всех детей отсутствовали. При объективном осмотре у детей обнаружены гипертрофия глоточной и небных миндалин 2–3 степени, шейная лимфаденопатия с увеличением лимфатических узлов шейной группы, расположенных по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки и глотки проявлялась заложенностью носа, резким нарушением функции носового дыхания, появлением храпа во время сна.

Методы диагностики

Для выявления дискретных антигенов, являющихся маркерами тяжести воспалительных процессов и стрептококковой инфекции, использованы слайд-тесты Вioscop для качественного и количественного экспресс определения содержания С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке крови методом латексной иммуноагглютинации.

Верификация диагноза герпесвирусной инфекции осуществлялась молекулярно-генетическими методами путем определения ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ) в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки и лимфоцитах крови, а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением профиля вирусспецифических антител IgM и IgG к антигенам цитомегаловируса, и к ядерному, вирусному капсидному и комплексу ранних антигенов ВЭБ, с учетом индекса avidности. Использованы тест-системы для полимеразной цепной реакции; спектрофотометр для измерения оптической плотности в двухволновом режиме.

Гематологическое исследование включало определение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов. Взятие венозной крови производили с использованием вакуумных систем в пробирки с антикоагулянтом.

Коагулологические исследования: протромбиновое время (% протромбина по Квику), активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ (АЧТВ), фибрино-



ген, время рекальцификации цитратной плазмы, адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов, этаноловый тест, Д-димер. Использовано оборудование: гемокоагулометр турбидиметрический CGL 2110 «Solar», анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 «Solar», автоматизированная коагулологическая лаборатория ACL 9000 «Instrumentation Laboratory», соответствующие реактивы.

Результаты

На первом этапе клинико-лабораторного обследования проведено уточнение этиологических агентов хронического лимфопролиферативного синдрома. При скрининговом обследовании детей в сыворотке крови отсутствовали маркеры активности воспалительного процесса (С-реактивный белок, ревматоидный фактор). У 38, 9% детей (61 чел.) выявлена стрептококковая природа заболевания с повышением концентрации антистрептолизина-О в 1, 5–6 раз. Серологические и молекулярно-генетические маркеры инфицирования вирусом Эпштейна-Барр выявлены при хроническом лимфопролиферативном синдроме у 75% детей, свыше половины больных инфицированы цитомегаловирусом (52%). Данные о частоте обнаружения инфекционных агентов в вариантах моно- и микст-инфекций при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей приведены в таблице 1.

Таблица 1

Частота ассоциаций инфекционных агентов
при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей

Выявленные инфекционные агенты и их ассоциации	Число больных	Доля среди всех обследованных	
		%	Доверительный интервал
ВЭБ + Цитомегаловирус + бета-гемолитический стрептококк	23	14,65%	9,52÷21,17
ВЭБ + Цитомегаловирус	54	34,39%	27,01÷42,39
ВЭБ + бета-гемолитический стрептококк	15	9,55%	5,45÷15,27
Вирус Эпштейна-Барр	25	15,92%	10,58÷22,60
Бета-гемолитический стрептококк	23	14,65%	9,52÷21,17
Цитомегаловирус	2	1,27%	0,15÷4,53
Цитомегаловирус + бета-гемолитический стрептококк	1	0,64%	0,02÷3,50
Не обнаружены ВЭБ, ЦМВ, бета-гемолитический стрептококк	14	8,92%	4,96÷14,51
Всего	157	100%	

Наиболее общим этиологическим агентом, сопровождающим развитие лимфоидной пролиферации у детей, явился вирус Эпштейна-Барр, вирусспецифические антитела к которому выявлены в 74, 5% случаев, молекулярно-генетические маркеры присутствовали у 55, 4% детей. Обнаруженные патогены (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, бета-гемолитический стрептококк), как правило, встречались в комбинациях друг с другом. Чаще других отмечались ассоциации вирусов герпеса 4 и 5 типа (34, 39% случаев); ВЭБ, ЦМВ и бета-гемолитического стрептококка (14, 65%), ВЭБ и бета-гемолитического стрептококка (9, 55%). В варианте моно-инфекции вирус Эпштейна-Барр обнаружен у 15, 92% детей. Стрептококковая этиология хронического лимфопролиферативного синдрома подтверждена у 38% детей, моно-инфекция выявлена в 14, 65% случаев, преобладали варианты смешанной инфекции с герпесвирусами 24, 2%. Только у 8, 92% детей при хроническом лимфопролиферативном синдроме не обнаружены серологические и молекулярно-генетические маркеры инфицирования вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, бета-гемолитическим стрептококком.

Особенностью гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна-Барр является дифференцированная во времени продукция иммуноглобулинов классов М и G к различным вирусным белкам. Система серологических тестов детекции в крови антител различной степени авидно-



сти отражает критерии установления фаз инфекционного процесса по выявлению специфических антител в различных классах иммуноглобулинов. Авидность представляет собой величину, характеризующую силу связывания антигена и антитела. При этом учитывается количество антигенных детерминант и мультивалентность антитела. Первые антитела, продуцируемые иммунной системой после внедрения иммуногена, являются низкоавидными, т. е. образующими непрочный комплекс с антигеном. Со временем иммунная система продуцирует все более зрелые антитела, с высокой авидностью к антигену, которые образуют с ним прочный комплекс. Низкоавидные антитела являются характеристикой только первичной инфекции. Определение индекса авидности позволяет оценить не только количество антител, вырабатываемых против определенных антигенов возбудителя, но определить эффективность, т. е. силу этого ответа, которая возрастает в ходе развития инфекционного процесса. Проведен подробный анализ стадийности ВЭБ-инфицирования детей при хроническом лимфопролиферативном синдроме (табл. 2).

Таблица 2

Стадийность ВЭБ-инфицирования при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей

Стадия ВЭБ-инфекции	Число больных	Доля среди всех обследованных	
		%	Доверительный интервал
Отсутствие инфицирования	40	25,48%	18,87%–33,04%
Поздняя первичная инфекция	15	9,55%	5,45%–15,27%
Ранняя пост-инфекция	14	8,92%	4,96%–14,51%
Реактивация	21	13,38%	8,47%–19,72%
Поздняя пост-инфекция	67	42,68%	34,83%–50,81%
Всего	157	100%	

При хроническом лимфопролиферативном синдроме только у четверти детей отсутствовали серологические маркеры инфицирования вирусом Эпштейна-Барр. Латентная форма инфекции (носительство) наблюдалась у 67 детей (42,68% случаев). У 50 детей (31,85%) серологическая диагностика выявила маркеры активного инфекционного процесса (поздняя первичная инфекция, ранняя пост-инфекция (ранняя реконвалесценция), реактивация хронической инфекции).

Проведена предоперационная гемостазиологическая диагностика, целью которой явилось распознавание пациентов с угрозой кровотечения при проведении хирургического вмешательства. Алгоритм диагностики нарушений гемостаза у обследованных больных с хроническим лимфопролиферативным синдромом включал оценочные тесты 1 и 2 уровня (табл. 3).

Таблица 3

Предоперационный скрининг системы гемостаза

Лабораторно-диагностический алгоритм выявления состояния свертывающей системы	
Оценочные тесты 1 уровня – выполняются в лабораториях первичного звена	
Проведение скрининговых тестов:	
€	Количество тромбоцитов
€	ПВ (% протромбина по Квику) – оценка внешнего (тканевого) пути свертывания
€	АПТВ (секунды) – оценка внутреннего (плазменного) пути свертывания
Оценочные тесты 2 уровня – выполняются в лабораториях диагностических центров и стационаров	
€	Агрегация тромбоцитов
€	D-димер

Первичный диагностический скрининг с использованием интегральных тестов оценки тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза дает возможность получить достаточно общее



представление о свертывающем и противосвертывающем потенциале крови пациента. Диагностическая значимость скрининговых тестов определяется тем, что нормальные результаты их позволяют исключить наличие значительных нарушений системы гемостаза, в то время как аномальные результаты в большинстве случаев позволяют конкретизировать направление поиска дефектного звена [1]. Нормальные результаты двух важнейших тестов – АПТВ и ПВ (%), отражающих активацию по внутреннему и внешнему пути свертывания крови, позволяют исключить наличие значительных дефектов большинства плазменных компонентов этой системы. Исключение составляет фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), дефицит которого в этих тестах не проявляется, но может быть причиной кровоточивости и медленного заживления ран [3]. Удлинение АПТВ требует проведения дополнительного исследования способности тромбоцитов к адгезии и агрегации с различными стимуляторами. Выбор проведения тех или иных уточняющих тестов зависит от клинической ситуации, результатов скрининговых тестов.

Предоперационный первичный скрининг состояния свертывающей системы был проведен у 157 больных с хроническим лимфопролиферативным синдромом (табл. 4).

Таблица 4

Скрининг нарушений гемостаза при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей

Оценочный тест системы гемостаза	Нормальный диапазон		Отклонение	
	Число больных	Доля больных %	Число больных	Доля больных %
Количество тромбоцитов	112	71,3%	45	28,7%
ПВ (%)	102	64,9%	55	35,1%
АПТВ	135	85,9%	22	14,1%
Всего	157	100%	157	100%

В результате скрининга нарушения гемостатических функций выявлены у трети больных хроническим лимфопролиферативным синдромом, направляемых на хирургическое лечение. Отмечен сдвиг тестов, характеризующих сосудисто-тромбоцитарный и плазменный гемостаз, в сторону гипокоагуляции.

Проведен анализ зависимости интегральных оценочных тестов системы гемостаза от присутствия маркеров активных стадий ВЭБ-инфекции. Анализ результатов проведен в двух подгруппах. Первая подгруппа: 107 детей, в том числе отсутствие ВЭБ-инфекции 40 человек, вирусоносительство вируса Эпштейна-Барр (стадия поздней паст-инфекции) 67 человек. Вторая подгруппа: активные стадии ВЭБ-инфекции (первичная поздняя инфекция, ранняя паст-инфекция, реактивация) 50 детей, у которых выявлены IgM к вирусному капсидному антигену (VCA); IgG к комплексу ранних антигенов (EA) вируса Эпштейна-Барр в сыворотке крови. Частота выявления пациентов с аномальными результатами скрининга системы гемостаза у детей в неактивной и активной стадиях ВЭБ-инфекции представлены в таблице 5.

У детей, находящихся в активной стадии ВЭБ-инфекции (первичная поздняя инфекция, ранняя паст-инфекция, реактивация), в 1, 5–2 раза чаще встречались гипокоагуляционные нарушения в звеньях свертывающей системы, оцениваемой показателями скрининга (критерий θ -квадрат, $p < 0,05$ во всех случаях).



Таблица 5

**Частота аномальных результатов скрининга нарушений гемостаза
при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей,
инфицированных вирусом Эпштейна-Барр**

Оценочный тест системы гемостаза		Стадии ВЭБ-инфекции					
		Отсутствие инфицирования, поздняя паст-инфекция			Ранняя паст-инфекция, реактивация, первичная поздняя инфекция		
		Число больн ых	Частота %	Доверительны й интервал	Число больн ых	Частота %	Доверительны й интервал
Количество тромбоцитов	N: 180-320 тыс./мкл	91	81,3	72,7÷88,1	21	18,7	12,0÷27,2
	Свыше 340 тыс./мкл или менее 180 тыс./мкл	16	35,5	21,8÷51,2	29	64,4	48,7÷78,1
	θ-квадрат	30,8 (p<0,05)					
% протромбина по Квику	N: 80-120 %	83	81,3	72,5÷88,4	19	18,6	11,6÷27,5
	Ниже 80 или выше 120%	24	43,6	30,3÷57,6	31	56,3	42,3÷69,7
	θ-квадрат	23,44 (p<0,05)					
АПТВ	N: 24–35 сек	99	73,3	65,0÷80,5	36	26,6	19,4÷34,9
	Более 35 сек	8	36,3	17,2÷59,3	14	63,6	40,6÷82,8
	θ-квадрат	11,9 (p<0,05)					
Всего		107			50		

Таблица 6

**Частота отклонения от нормы показателей скрининга системы гемостаза
при микст- и моно-инфекциях у детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом**

Оценочный тест системы гемостаза		Больные с микст-инфекцией			Больные с моно-инфекцией		
		Число больных	Частота		Число больных	Частота	
			%	Доверитель ный интервал		%	Доверитель ный интервал
Количество тромбоцитов	N 180-320 тыс./мкл	51	52,0	41,7÷62,2	47	47,9	37,7÷58,2
	Свыше 340 тыс./мкл или менее 180 тыс./мкл	42	91,5	76,9÷98,2	3	8,5	1,8÷23,0
	θ-квадрат	23,44 (p<0,05)					
% протромбина по Квику	N 80-120 %	40	45,4	34,8÷56,4	48	54,5	43,5÷65,2
	Ниже 80 или выше 120%	53	96,3	87,4÷99,5	2	3,6	0,44÷12,5
	θ-квадрат	38,58 (p<0,05)					
АПТВ	N 24 – 35 сек	72	59,5	50,2÷68,3	49	40,5	31,6÷49,8
	Более 35 сек	21	95,6	78,0÷99,8	1	4,4	0,1÷21,9
	θ-квадрат	11,14 (p<0,05)					
Всего		93			50		



Проведен сравнительный анализ результатов интегральных оценочных тестов системы гемостаза в зависимости от инфицирования детей одним или несколькими патогенами. В первую подгруппу вошли 93 человека, у которых выявлено два и более инфекционных агента (ВЭБ + ЦМВ+ стрептококковая инфекция – 23 человека, ВЭБ + ЦМВ – 54 человека, ВЭБ + стрептококковая инфекция – 15 человек, ЦМВ + стрептококковая инфекция – 1 человек). Вторую подгруппу составили 50 детей с маркерами одной инфекции (ВЭБ – 25 человек, стрептококковая инфекция – 23, ЦМВ – 2 человека). Больные с неуточненной этиологией заболевания (14 человек) были исключены из анализа. Данные о частоте выявления результатов интегральных оценочных тестов системы гемостаза, отличных от нормы, приведены в таблице 6.

При лимфопролиферативном синдроме у детей, страдающих микст-инфекцией, дефекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, внешнего и внутреннего пути плазменного звена гемостаза встречаются в 23–57% случаев. Частота обнаружения измененных по сравнению с физиологическим диапазоном величин количества тромбоцитов, протромбинового времени (%), АПТВ статистически значимо выше при лимфопролиферативном синдроме смешанной этиологии (критерий θ -квадрат, $p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ результатов скрининга гемостатических функций показал, что у детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом статистически значимо чаще встречаются дисфункции свертывающей системы крови в активных стадиях ВЭБ-инфекции (первичная поздняя инфекция, ранняя пост-инфекция, реактивация), и при ассоциациях патогенов: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и бета-гемолитический стрептококк, или смешанная герпесвирусная инфекция.

Скрининг состояния свертывающей системы с использованием оценочных тестов 1 уровня выявил нарушения у 62 детей (39, 5%), в связи с чем, проведено расширенное гемостазиологическое обследование. Детям выполнены оценочные тесты системы гемостаза 2-го уровня с определением адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов по методу Борна, концентрации фибриногена, времени рекальцификации цитратной плазмы, D-димера.

При хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, бета-гемолитическим стрептококком, в 31, 5% случаев количество тромбоцитов не соответствовало нормальным показателям. Уточняющее обследование включало определение способности тромбоцитов к адгезии и агрегации. Использование адреналина в качестве индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов считается наиболее подходящим для диагностических исследований при кровоточивости [1], т. к. этот стимулятор требует связывания фибриногена, позволяет оценить состояние соответствующих мембранных рецепторов и способность кровяных пластинок развивать реакции освобождения секретируемых в гранулах биологически активных соединений (АДФ, серотонин, тромбоксаны и др.). Нарушение функциональных свойств тромбоцитов выявлено в 10, 2% случаев (табл. 7, 8).

Таблица 7

**Частота выявления нарушений функций тромбоцитов
при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей**

Агрегация тромбоцитов адреналин-индуцированная	Число больных	Доля среди всех обследованных	
		%	Доверительный интервал
Исследование не производилось	95	60,51%	52,41÷68,21
Нормальная двухфазная кривая	46	29,30%	22,32÷37,08
Патологическая кривая, угнетение агрегации тромбоцитов	16	10,19%	5,94÷16,02
В том числе:	Всего	100%	
Угнетение агрегации при нарушении реакций освобождения	10	6,37	3,10÷11,41
Полное угнетение агрегации тромбоцитов	6	3,82	1,42÷8,13



Среди детей с неудовлетворительными результатами скрининга гемостаза в 74% случаев выявлена нормальная функция тромбоцитов, у четверти детей (26%) отмечено нарушение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов (табл. 8).

Таблица 8

Доля больных с нарушениями функций тромбоцитов среди детей с аномальными результатами скрининга системы гемостаза

Агрегация тромбоцитов адреналин-индуцированная	Число больных	Доля среди всех обследованных	
		%	Доверительный интервал
Нормальная двухфазная кривая	46	74,2%	61,5÷84,5%
Угнетение агрегации при нарушении реакций освобождения (наблюдается только первичная агрегация тромбоцитов, отсутствует вторичная агрегация)	10	16,1%	8,0÷27,7%
Полное угнетение агрегации тромбоцитов (отсутствие первичной и вторичной агрегации)	6	9,7%	3,6÷19,9%
Всего	62	100%	

Нарушения функций тромбоцитов сопровождались нарушениями коагуляционного каскада по внешнему пути свертывания, который инициируется высвобождением тромбопластина из поврежденной ткани. Дефицит факторов протромбинового комплекса (VII, X, V или II) выявлен у 35, 1% детей с лимфоидной пролиферацией. Время рекальцификации цитратной плазмы удлинено у 7, 6% детей, что наблюдается при недостаточности плазменных факторов свертывания (кроме VII, XIII), наличии в крови ингибиторов или дефиците фосфолипида фактора 3 тромбоцитов. Ни у одного из детей концентрации фибриногена (фактора I) ниже 1, 7 г/л не было. В 5, 1% случаев выявлено повышение концентрации фибриногена, являющегося белком острой фазы воспаления, свидетельствующее о наличии инфекционного воспалительного процесса.

У 5 детей (3, 1%) отмечено повышение в 1, 5–2 раза концентрации D-димера – маркера активации свертывания крови, показателя скрытой от скрининговых тестов и до времени не проявляющейся клинически повышенной активности плазменного гемостаза.

Обсуждение

В этиологической структуре хронического лимфопролиферативного синдрома в вариантах моно- и микст-инфекции доминировали герпесвирусы: вирус Эпштейна-Барр (75%), цитомегаловирус (52%), реже регистрировали бета-гемолитический стрептококк (38, 9%). В большинстве случаев установлено смешанное инфицирование указанными патогенами. Хронический лимфопролиферативный синдром у 31, 8% детей, направленных для решения вопроса о хирургическом лечении, обусловлен активной фазой ВЭБ-инфекции (поздняя первичная инфекция, ранняя пост-инфекция, реактивация).

Пролиферация герпесвирусов во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, затрагивающим все звенья иммунной системы. Течение герпесвирусных инфекций сопровождается лимфаденопатиями и вовлечением в инфекционный процесс других органов и систем. Вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус обладают высокой тропностью к ткани печени, вызывая развитие дистрофических процессов в гепатоцитах на фоне высокой активности регенераторных процессов [4]. Генерализованные формы герпесвирусных инфекций сопровождаются гепатоспленомегалией и геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, гепатитом. В острой стадии герпесвирусной инфекции возможно развитие субклинической стадии гепатита с постепенной нормализацией функции печени на протяжении от 3–6 месяцев до нескольких лет [7; 8; 9]. Наблюдаемые при заболеваниях печени механизмы нарушения системы гемостаза включают в себя: снижение



прокоагулянтной активности плазмы вследствие снижения синтеза в печени белков системы гемостаза, дефицита витамина К [17]; тромбоцитопению и нарушение функции тромбоцитов вследствие гиперспленизма, недостаточного выведения ингибиторов функции тромбоцитов [1].

Специфическое поражение гепатоцитов вирусом Эпштейна-Барр и/или цитомегаловирусом может приводить к нарушению белково-синтетической функции печени и синтеза факторов протромбинового комплекса, дефициту витамина К и синтезу нефункциональных витамин-К-зависимых факторов свертывания II, V или X [15]. Протромбин, или фактор II (неактивный предшественник тромбина), синтезируется в печени. Активация протромбина происходит на тромбоцитах [2]. Протромбиновое время характеризует 1-ю (протромбинообразование) и 2-ю (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса [15]. АПТВ чувствителен к дефициту всех факторов свертывания, кроме фактора VII. Клинически нарушения белково-синтетической функции печени и дефицит витамина К любой природы (болезни кишечника, желчного пузыря, антибиотикотерапия и др.) проявляются удлинением времени ПВ (%) и АПТВ. По данным нашего исследования, у 35, 1% детей с лимфоидной пролиферацией выявлено изменение протромбинового времени и у 14, 1% АПТВ.

При хроническом лимфопролиферативном синдроме у 38, 9% детей повышен антистрептолизин-О (300-1200 МЕ/мл). Длительное сохранение высоких концентраций АСЛ-О говорит об отсутствии элиминации антигена – бета-гемолитического стрептококка. Некоторые бактериальные продукты, в частности стрептокиназа, способны активировать плазминоген без расщепления его молекулы, что приводит к активации фибринолиза и может вызывать диффузные кровоизлияния у больных с диссеминированными бактериальными инфекциями [2].

Ряд вирусных инфекций сопровождается развитием тромбоцитопении вследствие угнетения тромбоцитопоэза. Петехиальная сыпь часто наблюдается при острых формах ВЭБ и цитомегаловирусной инфекции [4]. Тромбоцитопении при вирусных инфекциях обусловлены как недостаточностью кроветворения (снижение образования тромбоцитов), так и повышенной деструкцией тромбоцитов. Вторичные (реактивные) тромбоцитозы (свыше 350 тыс/мкл) являются, чаще всего, проявлением инфекционных, воспалительных и гематологических (в основном дефицит железа) заболеваний [1], а также наблюдаются при восстановлении после тромбоцитопении. При хроническом лимфопролиферативном синдроме у 28, 6% детей количество тромбоцитов не соответствовало нормальным показателям.

Нарушение функциональных свойств тромбоцитов сопровождается развитием геморрагического синдрома [1]. Снижение агрегационной активности тромбоцитов при нарушении реакций освобождения наблюдается обычно при тромбоцитопении, заболеваниях печени, а также при использовании целого ряда лекарственных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных средств, некоторых антибиотиков, антигистаминных, летучих общих анестетиков [3]. Полное угнетение агрегации тромбоцитов может свидетельствовать о первичных дефектах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (первичного гемостаза) и требует обследования в специализированных учреждениях. При хроническом лимфопролиферативном синдроме в 10, 2% случаев обнаружено угнетение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, свидетельствующее о нарушениях рецепторной мембранной активации.

Одним из патогенетических механизмов нарушения гемостатических функций при герпесвирусных инфекциях может выступать подавление продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для развития воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом. Макрофагальный лимфоцитактивирующий фактор интерлейкин-1 (ИЛ-1) участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность [13]. Курсовое введение рекомбинантного ИЛ-1 ведет к постепенному увеличению содержания нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, увеличению продукции фибриногена, некоторых факторов свертывания крови [13]. Проведенным собственным иммуногистохимическим исследованием обнаружено резкое угнетение внутриклеточной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1альфа, ИЛ-1бета в ткани глоточной миндалины при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей, обусловленном ВЭБ и цитомегаловирусной инфекцией.



Клинически перечисленные патофизиологические механизмы проявляются дисфункциями свертывающей системы крови при лимфопролиферативном синдроме герпесвирусной и бактериальной этиологии.

Заключение

Таким образом, нарушения гемостатических функций (тромбоцитарный гемостаз, внешний и внутренний пути плазменного гемостаза) наблюдаются у трети больных хроническим лимфопролиферативным синдромом герпесвирусной и бактериальной этиологии, направляемых на хирургическое лечение (28, 6%, 35, 1%, 14, 1%). Частота нарушений в свертывающей системе крови возрастает при хроническом лимфопролиферативном синдроме, обусловленном активной фазой инфекции вирусом Эпштейна-Барр (поздняя первичная инфекция, ранняя пост-инфекция, реактивация), и ассоциациях инфекционных агентов: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и бета-гемолитический стрептококк; смешанная герпесвирусная инфекция.

Нарушение синтеза плазменных факторов свертывания крови и функции тромбоцитов приводят к повышенной кровоточивости. Выявление острых стадий ВЭБ-инфекции (первичная поздняя инфекция, ранняя пост-инфекция, реактивация) является противопоказанием к проведению хирургического вмешательства. Больные с ВЭБ микст-инфекциями нуждаются в проведении углубленного гемостазиологического обследования с целью выявления локализации и степени нарушений свертывающей системы и их адекватной коррекции в предоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
2. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 1. / Р. Мари [и др.]. Пер. с англ.: – М.: Мир, 1993. – 384 с.
3. Долгов В. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005. – 257 с.
4. Исаков В. А., Архипова Е. И., Герпесвирусные инфекции человека. СПб: Спецлит, 2006. – 304 с.
5. Объем кровопотери во время тонзилэктомии в зависимости от формы тонзиллита / М. И. Говорун [и др.] // Рос. оторинолар. – 2007. – №3 (28). – С. 13–15.
6. Паневин П. А. О частоте кровотечений при тонзилэктомии. // Там же. – 2006. – №1(20). – С. 137–140.
7. Пархоменко В. П., Виноградов А. Ф. Инфекционный мононуклеоз у детей // Рос. медиц. журн. – 2005. – №2. – С. 56–58.
8. Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом / В. В. Иванова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии – 2003. – №4. – С. 50–55.
9. Ранняя диагностика инфекционного мононуклеоза у детей / Е. И. Краснова [и др.]. // Рос. педиатр. журн. – 2004. – №5. – С. 57–59.
10. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А. В. Шмидта – Б. А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики по лабораторным методам исследования системы гемостаза // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – №17. – С. 5–7.
11. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии / Под ред. В. И. Покровского. Т. 1. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 512 с.
12. Семенов Ф. В., Якобашвили И. Ю. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для профилактики кровотечений и ускорения регенерации послеоперационной раны при тонзиллэктомии. // Рос. оторинолар. – 2008. – №3. – С. 84–92.
13. Симбирцев А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – №3. – С. 9–17.
14. Субботина Е. В. Моренко В. М. Современные данные об этиологии и патогенезе кровотечений в ЛОР-практике // Рос. оторинолар. – 2008. – приложение №1. – С. 162–164.
15. Шиффман Ф. Патофизиология крови; Пер. с англ. – М.; СПб.: Бином – Невский диалект, 2000. – С. 191–282.
16. Diathermy power settings as a risk factor for hemorrhage after tonsillectomy / D. Lowe [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2009. – Volume 140, Issue 1. – P. 23–28.
17. Handbook of liver disease. – 2nd ed. / Eds. L. S. Friedman [et al.]. – Churchill Livingstone, 2004. – 481 p.
18. Hemorrhage Risk After Quinsy Tonsillectomy / R. Giger [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2005. – Volume 133, Issue 5. – P. 729–734.
19. Hemorrhagic Shock and Death following Tonsillectomy / J. P. Windfuhr [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2008. – Volume 139, Issue 2, Suppl. 1. – P. P38.