

ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ ПРОТЕЗИРОВАННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА. АНАЛИЗ СОБСТВЕННОГО ОПЫТА И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

И.И. Резник, В.А. Суханов, С.В. Кисляк, Э.М. Идов

Уральская государственная медицинская академия, 1-я Областная клиническая больница, г. Екатеринбург

Протезирование клапанов сердца явилось новой эрой в хирургии, существенно улучшив прогноз и качество жизни больных с врожденными и приобретенными пороками сердца. Однако наряду с положительными сторонами таких операций возникли и отрицательные последствия в виде инфекционного эндокардита протезированного клапана, т.е. появился новый плацдарм для инфекционного поражения.

Нами было проанализировано 67 случаев протезного эндокардита (из них 55 верифицированы на аутопсии и 12 – интраоперационно).

(12%), а в 1995-2006 гг. – 44 из 119 (37%), т.е. мы обнаружили трёхкратное увеличение доли ПЭ в 90-е и 2000-е годы (рис.1).

Среди непосредственных причин смерти при протезном эндокардите на первом месте был в 70-80-е гг. и остаётся в 90-е – 2000-е гг. (табл. 1) геморрагический синдром (major), соответственно в 36 и 43% случаев.

Учитывая ведущую роль геморрагического синдрома среди непосредственных причин смерти при обеих формах заболевания, мы обратили особое внимание на состояние системы гемостаза у больных протезным эндокардитом.

Как показали исследования, проведённые нами ранее, при инфекционном эндокардите естественных клапанов в основном регистрируется хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) как с признаками коагулопатии потребления (острый инфекционный эндокардит), так и без них (подострый).

Главная особенность протезного эндокардита заключается в том, что все больные с механическими протезами клапанов сердца изначально получают терапию антагонистами витамина

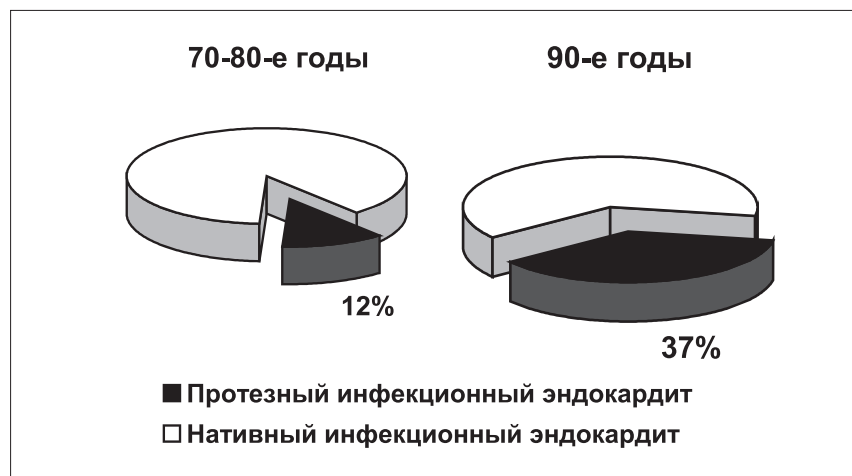


Рис. 1. Частота протезного эндокардита в разные периоды времени (данные аутопсии)

В изученном материале аутопсий в 1975-1986 гг. было зарегистрировано 11 случаев протезного эндокардита (ПЭ) из 91 секционного наблюдения

та заключается в том, что все больные с механическими протезами клапанов сердца изначально получают терапию антагонистами витамина

Таблица 1

**Непосредственные причины смерти при протезном эндокардите в 90-е годы
(данные аутопсий)**

Распределение по частоте	Ранний протезный эндокардит (n=24)	Поздний протезный эндокардит (n=20)
I место	Геморрагический синдром (41,5%)	Геморрагический синдром (45%)
II место	Собственно септический процесс и тромбоз протеза (конкурирующие причины)	Прогрессирующая сердечная недостаточность
III место	Пневмония, тромбоэмболический синдром, острая сердечная недостаточность во время операции репротезирования клапана, разрушение протеза	

К (АВК), которая неизбежно оказывает влияние на характер нарушений системы гемостаза.

После операции по замене клапана все пациенты получали АВК (варфарин, аценокумарол) под контролем протромбинового индекса (ПТИ) с целевым уровнем 15-30% (среднее значение $20,0 \pm 2,0\%$) и международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 1,47-2,1 (среднее значение $1,79 \pm 0,05$).

Гемостаз у больных ПЭ изучен нами дифференцированно, в зависимости от особенностей клинических проявлений – тромбоэмболический

и/или геморрагический синдром (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у большинства больных ПЭ (64,5%) отмечается сочетание тромбоэмболического и геморрагического синдромов, а у 45,8% выявлены тяжёлые проявления геморрагического синдрома, в основном цереброваскулярные.

Показатели гемостаза, зарегистрированные в трёх основных группах, отражены в табл. 3. Группу сравнения составили 35 здоровых доноров.

Как видно из табл. 3, у пациентов I группы с изолированным тромбоэмболическим синдромом выявлялись гиперкоагуляция и тенденция к акти-

Таблица 2

**Частота тромбоэмболического и геморрагического синдромов
у больных протезным эндокардитом**

№ группы	Клиническая характеристика	Количество больных (в том числе с тяжёлыми проявлениями геморрагического синдрома)	%
I	Изолированный тромбоэмболический синдром	3	6,2%
II	Сочетание тромбоэмболического и геморрагического синдромов	31 (15)	64,5%
III	Изолированный геморрагический синдром	14 (7)	30,0%
	Всего:	48 (22)	100% (45,8%)

Примечания: тяжёлый геморрагический синдром – кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, желудочное кровотечение; другие проявления геморрагического синдрома – кровоизлияния на коже, слизистых, серозных оболочках.

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных протезным эндокардитом

Показатели	Здоровые доб- норы (n=35)	Группы больных				
		I (n=3)	II (n=31)	p*	III (n=14)	p**
ТЭГ _R (сек)	910±183	580±137	2085±889	<0,00001	5577±1378	<0,00001
АВС (сек)	170±18	293±31	479±91	<0,00001	671±131	<0,00001
ПТИ (%)	88±1,9	27±2	17±5	<0,00001	9±4	<0,00001
МНО	1,04±0,023	1,53±0,09	2,1±0,1	<0,00001	3,15±0,93	<0,00001
ПАТ (%)	61±8,7	68±12	41±18	<0,00001	28±19	<0,05
Фибрин- мономеры	(-)	(+)	(+)		(+/-)	
Фибринолитическая активность крови (%)	11±2,4	1-2	30±7%	<0,00001	59±11	<0,00001
Тромбоциты (тыс. в 10 ⁹ /л)	252±60	274±90	205±48	>0,05	192±51	>0,05

Примечания: все больные получали АВК;
ТЭГ_R – тромбоэластограмма, где _R – время реакции;
АВС – активированное время свёртывания крови;
ПТИ – протромбиновый индекс;
МНО – нормализованное международное отношение;
ПАТ – прокоагулянтная активность тромбоцитов;
p* – при сравнении с нормальными значениями;
p** – при сравнении с показателями во II группе.

вации прокоагулянтной активности тромбоцитов в сочетании с выраженной активацией фибринолиза. Таким образом, у больных I группы состояние системы гемостаза можно охарактеризовать как ДВС-синдром в фазе компенсации с переходом в декомпенсацию на фоне угнетённого фибринолиза. В связи с малым количеством пациентов в этой группе мы сочли некорректным определять достоверность различий полученных в I группе показателей с нормой.

У больных II группы с сочетанием тромбоэмболического и геморрагического синдромов тромбоэластография (ТЭГ) и активированное время свёртывания крови (АВС) свидетельствуют о выраженной гипокоагуляции. Прокоагулянтная активность тромбоцитов снижена, при этом у подавляющего большинства больных (у 29 из 31, т.е. 93,5%) отмечен резко положительный тест на растворимые фибрин-мономеры, 21 (68%) выявлялись признаки активации фибринолиз. Подобное

сочетание показателей системы гемостаза можно интерпретировать как острый ДВС-синдром в фазе декомпенсации на фоне активированного фибринолиза. Выраженную гипокоагуляцию крови в этой группе можно объяснить коагулопатией потребления на фоне активного септического процесса, усугубившейся предшествующим дефицитом факторов протромбинового комплекса в результате влияния АВК. Очевидно, развитию геморрагического синдрома во многом способствовала также активация фибринолиза.

У больных III группы с изолированным геморрагическим синдромом регистрируется ещё более выраженная гипокоагуляция (у 5 из 14 больных ТЭГ фиксировала полное отсутствие свёртывания крови). ПТИ и МНО также значительно выходят за рамки терапевтического диапазона, отмечается резкое снижение прокоагулянтной активности тромбоцитов. Растворимые фибрин-мономерные комплексы зафиксированы в плазме у четырёх

больных (28,5%), при этом во всех остальных случаях тест слабо положительный. У всех больных имеет место активация фибринолиза. Все различия показателей гемостаза со II группой статистически значимы (табл. 3).

Итак, состояние системы гемостаза у пациентов с изолированным геморрагическим синдромом можно интерпретировать как преимущественно острый гиперфибринолиз, развившийся на фоне предшествующего выраженного дефицита факторов протромбинового комплекса (результат чрезмерного действия АВК).

При раздельном рассмотрении частоты тяжёлых геморрагических осложнений при раннем и позднем ПЭ оказалось, что при первом они зарегистрированы у 33% больных, а при втором – у 55% ($p < 0,05$).

Главная причина меньшей частоты геморрагического синдрома при раннем ПЭ, в сравнении с поздним, кроется, по всей видимости, в систематическом и более частом контроле состояния гемостаза и, следовательно, в лучших возможностях своевременной его коррекции. Кроме того, по нашим данным, до развития позднего ПЭ большинство больных, как правило, переносят ТЭ эпизоды, в связи с чем им приходится увеличивать дозу АВК. В такой ситуации при развитии протезного эндокардита выраженность коагулопатии потребления усугубляется предшествующим дефицитом факторов протромбинового комплекса. К тому же, пациенты с поздним ПЭ имеют, как правило, более высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности, нежели недавно оперированные с ранним ПЭ. Ухудшение функции печени в условиях значимой сердечной недостаточности неизбежно вносит свой вклад в декомпенсацию ДВС-синдрома. Анализ сроков развития ПЭ от момента операции показал, что при позднем с умеренно выраженным геморрагическим синдромом средний срок возникновения заболевания составил $4,1 \pm 2,3$ года, а с тяжёлыми геморрагическими осложнениями – $5,9 \pm 1,8$ года ($p > 0,05$).

Мы убедились, что увеличение МНО у пациента с искусственным клапаном сердца, помимо всего прочего, требует исключения ИЭ искусственного клапана.

Исходя из полученных данных, мы придерживаемся следующих подходов к лечению больных с искусственными клапанами сердца в случае возникновения у них ПЭ.

Во всех случаях развития ПЭ немедленно отменяются АВК и больные переводятся на парентеральное введение антикоагулянтов прямого действия. Дальнейший выбор лечебной тактики осуществляется с учётом, к какой из трёх обсуждавшихся выше групп относится пациент.

I группа (изолированный тромбоэмболический синдром) – используется гепарин (преимущественно низкомолекулярный).

II группа (сочетание тромбоэмболического и геморрагического синдромов) – внутривенно вводится свежемороженая плазма и антиферментные препараты для снижения активности фибринолиза (апротинин 400 тыс. до 1 млн. ЕД в сутки). После ликвидации коагулопатии потребления (при значениях МНО $< 1,5$), обычно примерно через 3 суток, можно начать введение низкомолекулярного гепарина.

III группа (изолированный геморрагический синдром) – внутривенное введение свежемороженной плазмы и антиферментных препаратов до перехода на низкомолекулярный гепарин обычно продолжается дольше (около 5-6 суток) в связи с более медленным, чем во II группе, восстановлением МНО.

Следует добавить, что во всех трёх группах при значениях МНО $> 2,0$ мы используем парентеральное введение менадиона натрия (Викасола), который отменяется при выходе из опасной в плане геморрагических осложнений зоны (МНО $< 1,5$). В качестве ангиопротектора, а также в ситуации тромбоцитопении и/или выраженного снижения прокоагулянтной активности тромбоцитов (менее 50%) параллельно менадиону натрия назначается этамзилат в средней дозе 250 мг 4 раза в сутки внутримышечно.

В последующем пациентов всех трёх групп, если не планируется репротезирование, больные переводятся на АВК. Разница заключается лишь в сроках перевода: если в I группе – через 1-1,5 недели, то во II и III – через 2-3 недели. Переход на АВК осуществляется только в тех случаях, когда МНО станет ниже 1,47. Иногда, особенно у паци-

ентов III группы, этот процесс бывает довольно длительным.

Терапию нарушений системы гемостаза, являющуюся важнейшим компонентом комплексного лечения, рассматривается нами как этап подготовки больного к клапанному репротезированию, т.к. суточно медикаментозное лечение ПЭ отличается значительно худшим прогнозом.

На этапе подготовки к репротезированию кла-

пана мы осуществляем вышеизложенную дифференцированную терапию в зависимости от принадлежности пациента к одной из трёх групп, но перевод на АВК не производим. Вплоть до операции назначаются низкомолекулярный гепарин и менадион натрия по 30 мг внутримышечно, на следующий день после операции возобновляется терапия низкомолекулярным гепарином, а менадион натрия подключается только при МНО более 1,74.