

На правах рукописи

Фридман Евгения Сергеевна

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ПОДОСТРОМ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Дёмин Александр Аристархович

доктор медицинских наук, профессор
Дробышева Вера Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Шпагина Любовь Анатольевна
(Заведующая кафедрой госпитальной терапии
и медицинской реабилитации Новосибирского
государственного медицинского университета)

доктор медицинских наук, профессор
Гафаров Валерий Васильевич
(Руководитель межведомственной лаборатории
эпидемиологии сердечно-сосудистых заболе-
ваний НИИ терапии СО РАМН,
г. Новосибирск)

Ведущая организация: Федеральное бюджетное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится « 16 » марта 2012 г. в 12 час 00 мин на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

В.П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Несмотря на прогресс диагностики и лечения, заболеваемость и смертность от инфекционного эндокардита (далее – ИЭ) в последние годы не уменьшились [Alonso-Valle H. et al., 2010; Chopra T. et al., 2010; Tattevin P. et al., 2010]. Поражение почек (далее – ПП) при ИЭ может носить различный характер (эмболии, инфаркты, очаговый, диффузный нефрит, амилоидоз) и влиять на течение и прогноз. У многих больных ИЭ поражение почек может быть бессимптомным, что ведет к несвоевременной диагностике, снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз болезни [Дробышева В.П., 2003; Чипигина Н.С. и соавт., 2008].

Нарушения гемостаза играют важную роль в патогенезе и клинике ИЭ и проявляются множественным поражением сосудов, инфарктами внутренних органов, гемофтизом, гематурией [Демин А.А., 2006; Дробышева В.П., 2003]. При подостром течении ИЭ наиболее распространенными являются церебральные эмболии мозговых, почечных и коронарных сосудов [Thuny F. et al., 2007].

Несмотря на актуальность, отсутствуют сведения о клинической значимости нарушений гемостаза в развитии поражения почек при ИЭ, что и послужило предметом настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить особенности клинических проявлений поражения почек и нарушений гемостаза при подостром инфекционном эндокардите.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику клинических особенностей подострого инфекционного эндокардита с поражением и без поражения почек.
2. Оценить взаимосвязь изменений показателей гемостаза и мочевого осадка при подостром инфекционном эндокардите с поражением почек.
3. Провести сравнительный анализ динамики показателей гемостаза на фоне лечения.

Научная новизна. С помощью сравнительного анализа впервые выявлены клинические особенности современного подострого ИЭ с поражением и без по-

ражения почек. Показано, что поражение почек при подостром ИЭ часто ассоциируется с высокой степенью активности инфекционного процесса, стафилококковой этиологией, многоклапанным поражением сердца, развитием тяжелых нарушений гемостаза. Выявлены особенности поражения почек при подостром ИЭ, которые заключаются в частом развитии мезангиокапиллярного гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности.

Впервые выявлено, что для подострого ИЭ с поражением почек характерны более выраженные нарушения во всех звеньях гемостаза. Результаты корреляционного анализа показали различную направленность и силу корреляционной связи показателей системы гемостаза и мочевого осадка. Отмечено, что с нарастанием степени активности инфекционного процесса уменьшается роль сосудистого компонента и увеличивается значение нарушений коагуляционного звена системы гемостаза в развитии поражения почек при подостром ИЭ.

При оценке летальных случаев подострого ИЭ с поражением почек выявлены особенности течения заболевания: показано, что у большинства умерших больных было сочетание мезангиокапиллярного гломерулонефрита и признаков тяжелых нарушений гемостаза.

Сравнительный анализ динамики показателей гемостаза на фоне этиологического и патогенетического лечения при подостром ИЭ с поражением и без поражения почек выявил, что подострый ИЭ с поражением почек характеризуется более стойкими нарушениями в системе гемостаза, требующими длительного лабораторного контроля и медикаментозной коррекции.

Практическая значимость работы заключается в характеристике особенностей поражения почек при подостром ИЭ, знания которых необходимы терапевтам и врачам других специальностей для своевременной диагностики и лечения заболевания. Рекомендованы длительный лабораторный контроль и продолжительная медикаментозная коррекция гемостаза у больных подострым ИЭ с поражением почек.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение почек является частым осложнением (77,5 % больных) по-

дострого ИЭ, характеризуется развитием мезангиокапиллярного гломеруло-нефрита, хронической почечной недостаточности, изменением мочевого осадка, сочетается с другими клиническими проявлениями тяжелых нарушений гемостаза и ассоциируется с высокой смертностью (11 %).

2. Степень нарушений в системе гемостаза коррелирует с выраженностью изменений мочевого осадка при всех степенях активности подострого ИЭ: с нарастанием степени активности инфекционного процесса уменьшается роль сосудистого компонента и увеличивается значение нарушений коагуляционного звена гемостаза в развитии поражения почек при подостром ИЭ.

3. Поражение почек при подостром ИЭ ассоциируется с более стойкими нарушениями гемостаза, которые требуют более длительного лабораторного контроля и продолжительной медикаментозной коррекции.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном симпозиуме по современным концепциям эндокардитов и кардиоваскулярных инфекций (Неаполь, 2009), на VII съезде научного общества нефрологов России (Москва, 2010), на конференции Российского диализного общества (Новосибирск, 2009), на ежегодном конкурсе-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2008, 2010).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебную практику Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (г. Новосибирск), в учебный процесс и научную работу кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Структура и объем работы. Материалы диссертации изложены на 161 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы описа-

ний собственных исследований и обсуждения, заключения, выводов и списка использованных источников, содержит 66 таблиц, 26 рисунков. Список литературы включает 111 источников (36 отечественных и 75 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Весь представленный материал собран, обработан и проанализирован лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 7 от 15.12.2008). Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета. Всего обследовано 120 больных подострым ИЭ нативных клапанов, находившихся на лечении в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 2 (г. Новосибирск) и в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 34 (г. Новосибирск) с 2007 по 2010 год. Инфекционный эндокардит диагностировали в соответствии с модифицированными Duke-критериями [Li J.S. et al., 2000]. Дизайн исследования – открытое комбинированное сравнительное с фрагментом проспективного когортного в двух группах (рис. 1).

Выделили две группы больных ИЭ – с поражением и без поражения почек.

Всем больным в начале исследования и в динамике выполняли стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Проводили динамическое наблюдение за больными подострым ИЭ с ПП и без ПП продолжительностью до 6 недель. Исследовали динамику клинических проявлений тяжелых нарушений гемостаза (далее – ТНГ) и изменения показателей гемостаза на фоне этиологического и патогенетического лечения, которое включало антибиотики, дезагреганты (аспирин, курантил, тиклопидин), прямые (гепарин, фраксипарин, клексан) и непрямые (варфарин) антикоагулянты, а при необходимости свежезамороженную плазму.

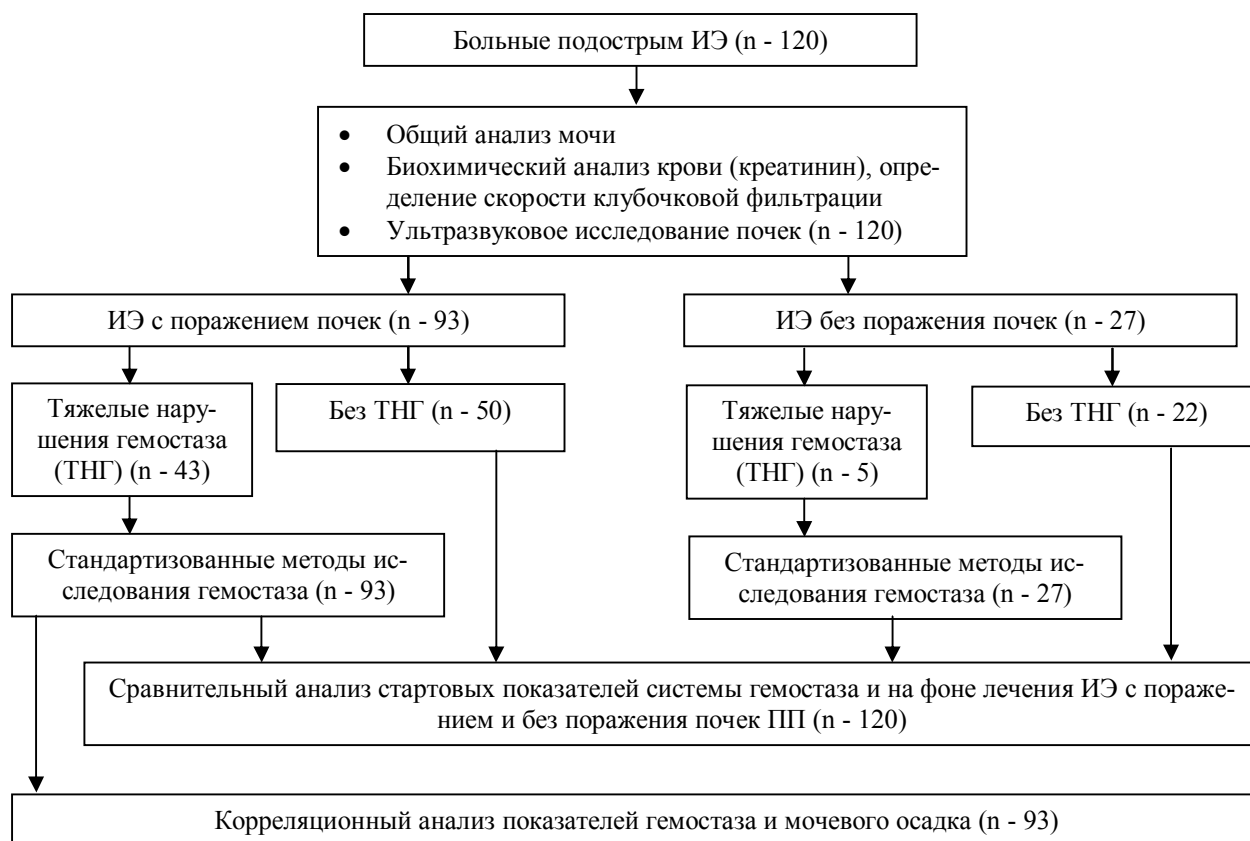


Рис.1. Дизайн исследования

Статистические методы исследования. Для статистического анализа полученных данных использовали критерий Стьюдента – t , коэффициент Фишера – ϕ , коэффициент корреляции – r , критерий Мак-Немара, метод биномиального распределения.

Для оценки достоверности различий частоты изолированной гематурии и сочетаний гематурии с другими изменениями мочевого осадка при различных формах и степенях активности подострого ИЭ применили критерий Фишера:

$$S_{\text{эмп}} = \frac{\left(\frac{1}{N_1}\right) \times \sum (X_i - \bar{X})^2}{\left(\frac{1}{N_2}\right) \times \sum (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных признаков нарушения в системе гемостаза в двух группах больных. Анализировали стартовые лабораторные показатели гемостаза и на фоне этиологического, патогенетического лечения. Поскольку анализируемая совокупность характеризуется нормальным распределением признаков, результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий

оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимым считали уровень достоверности при $p < 0,05$.

Проведен корреляционный анализ показателей мочевого осадка и показателей гемостаза у больных ИЭ с ПП. В связи с разночтениями при интерпретации полученных значений коэффициента корреляции в различных литературных источниках, для характеристики корреляционной связи считали целесообразным использовать таблицы с критическими значениями коэффициента корреляции Браве-Пирсона и Спирмена для разного числа степеней свободы (оно равно числу пар за вычетом 2, т. е. $n-2$). Коэффициенты считали достоверными, если их значение было больше критических значений.

При сравнении частоты тромбгеморрагических осложнений подострого ИЭ до начала комплексного лечения и на фоне его проведения использовали критерий Мак-Немара:

$$P_n(k) = C_k^n \times \left(\frac{1}{2}\right)^k \times \left(\frac{1}{2}\right)^{n-k}$$

Отвержение нулевой гипотезы осуществляли с помощью биномиального распределения. В качестве интегрального параметра последней функции использовали логическое значение «ложь», а вероятность успеха в отдельном испытании принята 0,5. Достоверность различий показателей гемостаза при поступлении в клинику и в конце наблюдения оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования обработаны с применением статистических программ «SPSS Statistics 17,0 «IBM» (США) и «Excel 8,0 модуль StatPlus».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика подострого инфекционного эндокардита и клинических проявлений нарушений гемостаза с поражением почек. Поражение почек при подостром ИЭ чаще развивается у мужчин (53,8 %), в зрелом и пожилом возрасте (83 %), одинаково часто при первичной и вторичной формах болезни (48,4 % и 51,6 %, соответственно), в большинстве случаев при стафилококковых возбудителях (57,0 %), высокой степени активности (49,0 %), много-

клапанном поражении сердца (73,1 %), частом вовлечении в патологический процесс аортального клапана (90,2 %). При вторичной форме подострого ИЭ наиболее часто почки поражаются на фоне ревматических пороков сердца (54,1 % больных).

Изменения мочевого осадка характерны для всех больных подострым ИЭ с ПП. Гематурия является наиболее частым (87,1 %) проявлением ПП при подостром ИЭ (табл. 1).

Таблица 1

Мочевой синдром при подостром ИЭ

Показатели мочевого осадка	Больные подострым ИЭ (n-93)	
	абс.	%
Гематурия *	81	87,1
Лейкоцитурия **	45	48,4
Протеинурия ***	41	44,1

Примечание: * - гематурия и ее сочетание с другими изменениями мочевого осадка; ** - лейкоцитурия и ее сочетание с другими изменениями мочевого осадка; *** - протеинурия и ее сочетание с другими изменениями мочевого осадка.

Гематурия и ее сочетания с лейкоцитурией и протеинурией при подостром ИЭ представлены в таблице 2, из которой видно, что гематурия при подостром ИЭ чаще сочетается с другими изменениями мочевого осадка (61,7 %). Наиболее часто гематурия сочетается с лейкоцитурией (33,3 %) или протеинурией (28,4 %), реже наблюдается изолированная гематурия (23,5 %) и сочетание гематурии с лейкоцитурией и протеинурией (14,8 %) (табл. 2).

Таблица 2

Гематурия и ее сочетания с лейкоцитурией и протеинурией при подостром ИЭ

Показатели мочевого осадка	Больные подострым ИЭ с гематурией	
	абс.	%
ИГ*	19	23,5
Г+Л	27	33,3
Г+П	23	28,4
Г+Л+П	12	14,8
Всего	81	100,0

Примечание: * – изолированная гематурия; Г – гематурия, Л – лейкоцитурия, П – протеинурия.

Таблица 3

Гематурия и ее сочетания с лейкоцитурией и протеинурией при первичной и вторичной формах ИЭ разной степени активности

Показатели мочевого осадка	ПИЭ (n-45)			ВИЭ (n-48)		
	I*(n-6), n (%)	II*(n-21), n (%)	III*(n-18), n (%)	I (n-3), n (%)	II (n-17), n (%)	III (n-28), n (%)
ИГ	2 (33,3)	4 (19,0)	4 (22,2)	0	7 (41,2)	2 (7,1)
Г+Л	1 (16,7)	7 (33,3)	5 (27,8)	2 (66,7)	2 (11,8)	10 (35,7)
Г+П	0	5 (23,8)	5 (27,8)	0	3 (17,6)	10 (35,7)
Г+Л+П	0	1 (4,8)	2 (11,1)	0	3 (17,6)	6 (21,4)
Всего, n (%)	3 (50)	17 (81,0)	16 (88,9)	2 (66,7)	15 (88,2)	28 (100)

Примечание: * – степень активности подострого ИЭ; ИГ – изолированная гематурия; Г – гематурия, Л – лейкоцитурия, П – протеинурия.

Из таблицы 3 видно, что с нарастанием степени активности как первичной, так и вторичной формы подострого ИЭ отмечается не только увеличение числа больных с гематурией, но и разнообразия сочетаний гематурии с другими изменениями мочевого осадка при умеренной и высокой степенях активности инфекционного процесса по сравнению с минимальной.

Почечная недостаточность – частое осложнение ИЭ [Синяченко О.В. и соавт., 2003; Majumdar A. et al., 2000].

По результатам настоящего исследования хроническая почечная недостаточность (далее – ХПН) развилась у 31 (33,3 %) больного подострым ИЭ: I ст. – у 7 (22,6 %), II ст. – у 8 (25,8 %), III ст. – у 16 (51,6 %) больных. Как видно из таблицы 4, при первичной форме подострого ИЭ ХПН отмечалась чаще, чем при вторичной форме (17 – 54,8 %) больных, против 14 – 45,2 %, соответственно).

Таблица 4

**Хроническая почечная недостаточность
при разных формах подострого ИЭ**

Форма ИЭ	Стадия ХПН (n - 31)		
	I ст.	II ст.	III ст.
Первичная, n (%)	7 (41,2)	5 (29,4)	5 (29,4)
Вторичная, n (%)	0	3 (21,4)	11 (78,6)

Однако, у больных вторичной формой подострого ИЭ ХПН протекала тяжелее: II ст. – у 3 (21,4 %), III ст. – у 11 (78,6 %) больных по сравнению с первичной формой подострого ИЭ: I ст. – у 7 (41,2 %), II ст. – у 5 (29,4 %), III ст. – у 5 (29,4 %) больных (табл. 4).

Сочетание поражения почек с тромбгеморрагическими осложнениями другой локализации наблюдали у 46, 2 % больных подострым ИЭ, и, в большинстве случаев (92,2 %), при высокой степени активности инфекционного процесса. Наиболее часто ПП при подостром ИЭ сочеталось с инфарктом легкого (60,5 %), реже с тромбозом периферических сосудов (23,3 %), острым нарушением мозгового кровообращения (16,3 %), подкожными кровоизлияниями (6,9%), тромбозом мезентериальных сосудов (4,7 %).

Анализ летальных исходов подострого ИЭ показал, что у большинства умерших больных были клинические признаки тяжелых нарушений гемостаза, проявляющееся сочетанием выраженных изменений почек и тромбгеморрагическими осложнениями другой локализации.

Характеристика подострого инфекционного эндокардита и клинических проявлений нарушений гемостаза без поражения почек. Подострый ИЭ без поражения почек чаще развивается у мужчин (55,5 %), в зрелом возрасте (70,3 %). Преобладает первичная форма болезни (81,5 %), минимальная (I) степень активности (59,3 %), моно- (31,8 %) и двухклапанное (50,0 %) поражение сердца с частым вовлечением в патологический процесс аортального клапана (86,4 %). В большинстве случаев возбудителями подострого ИЭ без поражения почек являются стрептококки (48,1 %). Тяжелые нарушения гемостаза у больных подострым ИЭ без ПП клинически проявляются тромбозами периферических сосудов (18,5 %).

Анализ стартовых показателей гемостаза у больных подострым инфекционным эндокардитом с поражением и без поражения почек. Проанализированы лабораторные показатели гемостаза у больных подострым ИЭ с ПП и без ПП, а также проведен корреляционный анализ показателей гемостаза и мочевого осадка. Сравнительный анализ показал достоверно меньшее содержа-

ние тромбоцитов в периферической крови у больных подострым ИЭ с ПП, чем при подостром ИЭ без ПП при всех степенях активности инфекционного процесса (табл. 5).

Таблица 5

Количество тромбоцитов у больных подострым ИЭ

Показатели гемостаза	Степень активности ИЭ						Норма
	I		II		III		
	ПП (n = 9)	БПП* (n = 16)	ПП (n = 38)	БПП (n = 8)	ПП (n = 46)	БПП (n = 3)	
Тромбоциты крови, x10 ⁹ /л	205,3 ± 5,51**	255,2 ± 5,82	167,5 ± 8,01	220,4 ± 8,14	128,2 ± 7,22	158,1 ± 6,08	256,2 ± 11,03
	p < 0,001		p < 0,01		p < 0,01		

Примечание: *- без поражения почек; **- стандартная ошибка среднего

Выявлен достоверно бо́льший уровень фактора фон Виллебранда (далее – ФВ) при подостром ИЭ с ПП минимальной (I) степени активности, чем при подостром ИЭ без ПП I степени активности (табл. 6).

Различия уровня ФВ при подостром ИЭ с поражением и без поражения почек при II и III степенях активности оказались недостоверными, что позволяет предположить уменьшение роли сосудистого компонента гемостаза в развитии ПП с нарастанием степени активности инфекционного процесса.

Таблица 6

Уровень фактора фон Виллебранда у больных подострым ИЭ с поражением и без поражения почек

Показатели гемо-стаза	Степень активности ИЭ						Норма
	I		II		III		
	ПП (n=9)	БПП (n=16)	ПП (n=38)	БПП (n=8)	ПП (n=46)	БПП (n=3)	
Фактор фон Виллебранда, %	192,7 ±	171,6 ±	230,9 ±	228,1 ±	267,9 ±	278,3 ±	103,7 ±
	7,07*	6,78	5,27	5,22	6,26	6,13	4,3
	p = 0,05		p > 0,05		p > 0,05		

Примечание: *- стандартная ошибка среднего

Варианты изменения агрегационной способности тромбоцитов у больных подострым ИЭ разных степеней активности с поражением и без поражения по-

чек представлены в таблице 7, из которой видно, что с нарастанием степени активности подострого ИЭ с ПП отмечается увеличение агрегационной активности тромбоцитов, проявляющееся в развитии спонтанной агрегации тромбоцитов с последующим развитием вторичной тромбоцитопатии и, как следствие, гипоагрегации тромбоцитов при подостром ИЭ с ПП II и III степеней активности. С нарастанием степени активности подострого ИЭ без ПП, отмечается увеличение агрегационной активности тромбоцитов, проявляющееся в развитии гиперагрегации и спонтанной агрегации тромбоцитов при II и III степенях активности инфекционного процесса (табл. 7).

Таблица 7

Варианты изменения агрегационной способности тромбоцитов у больных подострым ИЭ с поражением и без поражения почек

Варианты изменения ГАТ	Степень активности подострого ИЭ						Норма
	I		II		III		
	ПП (n = 9), n (%)	БПП (n = 16), n (%)	ПП (n = 38), n (%)	БПП (n = 8), n (%)	ПП (n = 46), n (%)	БПП (n = 3), n (%)	
Спонтанная агрегация	0	1 (6,25)	20 (52,6)	5 (62,5)	28 (60,9)	1 (33,3)	Нормо- агре- гация
Гиперагрегация	6 (66,7)	7 (43,75)	15 (39,5)	3 (37,5)	11 (23,9)	2 (66,7)	
Нормоагрегация	3 (33,3)	8 (50,0)	0	0	0	0	
Гипоагрегация	0	0	3 (7,9)	0	7 (15,2)	0	

Варианты изменения коагуляционной активности крови при подостром ИЭ разных степеней активности с поражением и без поражения почек представлены в таблице 8, из которой видно, что с нарастанием степени активности подострого ИЭ с ПП отмечается увеличение коагуляционной активности крови, проявляющееся в нарастании частоты гиперкоагуляции, с последующим развитием коагулопатии потребления и, как следствие, гипокоагуляции. При I степени активности подострого ИЭ без ПП у большинства больных (56,25 %) наблюдается нормокоагуляция. Наиболее высокий процент больных (50,0 %) с гиперкоагуляцией выявлен при II степени активности подострого ИЭ без ПП. Также, при II степени активности инфекционного процесса отмечается появление ги-

покоагуляции (12,5 %), которая является следствием развития коагулопатии потребления. Высокая (III) степень активности подострого ИЭ без ПП характеризуется увеличением процента больных с гипокоагуляцией (33,3 %) (табл. 8).

Таблица 8

Варианты изменения коагуляционной активности крови при подостром ИЭ с поражением и без поражения почек

Показатели гемостаза	Степень активности ИЭ						Норма
	I		II		III		
	ПП (n = 9)	БПП (n = 16)	ПП (n = 38)	БПП (n = 8)	ПП (n = 46)	БПП (n = 3)	
Варианты коагуляции по АПТВ, число больных (%):							Нормо-коагуляция
Гиперкоагуляция	4 (44,5)	7 (43,75)	24 (63,2)	4 (50,0)	31 (67,4)	1 (33,3)	
Нормокоагуляция	3 (33,3)	9 (56,25)	4 (10,5)	3 (37,5)	0	1 (33,3)	
Гипокоагуляция	2 (22,2)	0	10 (26,3)	1 (12,5)	15 (32,6)	1 (33,3)	

Сравнительный анализ содержания растворимых фибриномономерных комплексов (далее – РФМК) и фибриногена в крови больных ИЭ с ПП и без ПП показал, что поражение почек сопровождается достоверно более выраженным увеличением содержания РФМК при II и III степенях активности инфекционного процесса и фибриногена при I степени активности подострого ИЭ (табл. 9).

Таблица 9

Содержание РФМК и фибриногена в крови при подостром ИЭ

Показатели гемо-стаза	Степень активности ИЭ						Норма
	I		II		III		
	ПП (n = 9)	БПП (n = 16)	ПП (n = 38)	БПП (n = 8)	ПП (n = 46)	БПП (n = 3)	
РФМК, x10-2г/л	6,5 ± 0,91	4,9 ± 0,72	13,6 ± 1,22	9,2 ± 1,24	15,8 ± 1,23	11,4 ± 1,10	3,55 ±0,04
	p > 0,05		p < 0,05		p < 0,01		
Фибриноген, г/л	5,2 ± 0,31	4,1 ± 0,23	5,6 ± 0,35	5,0 ± 0,24	6,5 ± 0,26	6,0 ± 0,27	3,0 ± 0,2
	p < 0,05		p > 0,05		p > 0,05		

Из таблиц 10, 11, 12 видно, что степень нарушений в системе гемостаза коррелирует с выраженностью изменений мочевого осадка. Отсутствие достоверного различия уровня ФВ при II и III степенях активности подострого ИЭ как с поражением так и без поражения почек позволяет предположить уменьшение роли сосудистого компонента в развитии ПП при нарастании степени активности заболевания.

Таблица 10

**Результаты корреляционного анализа гематурии и показателей
сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
у больных подострым ИЭ разной степени активности**

Показатель гемостаза	Степень активности подострого ИЭ		Коэффициент корреляции	Достоверность различий, р
Количество тромбоцитов	I		-0,64	<0,001
	II		-0,78	<0,001
Агрегационная активность тромбоцитов	II	Разведение 10^{-2}	-0,67	<0,01
		Разведение 10^{-6}	-0,68	<0,01
ФВ	I		0,81	<0,05
	II		0,79	<0,001
	III		0,68	<0,001

Таблица 11

**Результаты корреляционного анализа гематурии и показателей
коагуляционного гемостаза, фибринолиза
у больных подострым ИЭ разной степени активности**

Показатель гемостаза	Степень активности подострого ИЭ		Коэффициент корреляции	Достоверность различий, р
АПТВ	III		0,53	<0,001
РФМК	I		0,76	<0,05
	II		0,81	<0,001
	III		0,85	<0,001
Фибриноген	I		0,75	0,05
	II		0,87	<0,001
	III		0,74	<0,001

Результаты корреляционного анализа показателей мочевого осадка (лейкоцитурия и протеинурия) и уровня фибриногена у больных подострым ИЭ разной степени активности

Показатель мочевого осадка	Степень активности подострого ИЭ	Коэффициент корреляции	Достоверность различий, р
Лейкоцитурия	I	0,70	<0,05
	II	0,68	<0,001
	III	0,80	<0,001
Протеинурия	I	0,78	>0,05
	II	0,83	<0,001
	III	0,89	<0,001

Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей нарушений гемостаза у больных подострым инфекционным эндокардитом с поражением и без поражения почек на фоне этиологического и патогенетического лечения. Этиологическая и патогенетическая терапия достоверно снижает частоту рецидивов ТНГ на 2-3 неделях лечения ИЭ с ПП и без ПП. Однако, согласно расчетам по критерию Мак-Немара, при подостром ИЭ с ПП лечение оказалось менее эффективным (в группе больных подострым ИЭ с ПП хи-квадрат = 7,487, $p = 0,006$; в группе больных подострым ИЭ без ПП хи-квадрат = 17,391, $p < 0,001$). Динамическое исследование основных звеньев системы гемостаза у больных подострым ИЭ с ПП и без ПП разной степени активности на фоне этиологического и патогенетического лечения показало, что нарушения агрегационной активности тромбоцитов и изменения значений активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) при подостром ИЭ с поражением почек регистрируются в течение более продолжительного времени и характеризуются сохранением разнонаправленности изменений. Подострый ИЭ с ПП характеризуется более стойким, чем подострый ИЭ без ПП, повышением уровней РФМК и фибриногена в крови.

ВЫВОДЫ

1. Поражение почек является частым осложнением (77,5 % больных) подострого ИЭ стафилококковой этиологии (57 %), высокой степени активности

(49 %) с развитием тяжелых клинических проявлений нарушений гемостаза (46,2 %), высокой смертностью (11 %), в отличие от подострого ИЭ без поражения почек, для которого характерны преобладание стрептококковой этиологии (48,1 %), минимальная степень активности инфекционного процесса (59,3 %), более редкое развитие тяжелых нарушений гемостаза (18,5 %), отсутствие летальных исходов.

2. Поражение почек при подостром ИЭ характеризуется развитием мезангиокапиллярного гломерулонефрита, хронической почечной недостаточности (33,3 %); изменениями мочевого осадка: изолированной гематурией (23,5 %); сочетаний гематурии с лейкоцитурией (33,3 %), гематурии с протеинурией (28,4 %), гематурии с лейкоцитурией и протеинурией (14,8 %); частота и различность сочетаний увеличивается с ростом степени активности инфекционного процесса.

3. При подостром ИЭ с поражением почек отмечаются более выраженные, чем при подостром ИЭ без поражения почек, нарушения гемостаза, что проявляется высокой активацией сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и фибринолиза с последующим развитием тромбоцитопении, вторичной тромбоцитопатии и коагулопатии потребления по мере роста степени активности инфекционного процесса.

4. Степень нарушений в системе гемостаза коррелирует с выраженностью изменений мочевого осадка при всех степенях активности подострого ИЭ; с нарастанием степени активности инфекционного процесса уменьшается роль сосудистого компонента, и увеличивается значение нарушений коагуляционного звена гемостаза в развитии поражения почек при подостром ИЭ.

5. Анализ динамики показателей гемостаза у больных подострым ИЭ на фоне лечения свидетельствует, что поражение почек ассоциируется с более стойкими нарушениями гемостаза, требующими более длительного лабораторного контроля и медикаментозной коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуются раннее выявление поражения почек и тяжелых наруше-

ний гемостаза, учитывая высокие частоту этих осложнений и смертность при подостром инфекционном эндокардите.

2. Рекомендуется длительный контроль показателей гемостаза и их медикаментозная коррекция, что позволит своевременно предотвратить развитие тяжелых тромбоэмболических и тромбогеморрагических осложнений при подостром инфекционном эндокардите с поражением почек.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дробышева В. П., Демин А. А., **Фридман Е. С.** Поражение почек при инфекционном эндокардите // **Сибирский медицинский журнал**. 2009. Т. 24, № 3. Вып. 1. С. 79-82, автора – 0,17 п.л.

2. Демин А.А., Дробышева В.П., **Фридман Е.С.** Поражение почек и нарушения в системе гемостаза при подостром инфекционном эндокардите // **Клиническая нефрология**. 2010. № 4. С. 39 – 44, автора – 0,25 п.л.

3. Дробышева В.П., **Фридман Е.С.**, Демин А.А.. Поражение почек при подостром инфекционном эндокардите: нарушения в системе гемостаза // Материалы VII съезда научного общества нефрологов России, Москва, 19-22 октября 2010 г. С. 35-37, автора – 0,13 п.л.

4. **Фридман Е.С.** Клинические проявления поражения почек у больных инфекционным эндокардитом // Авиценна-2008 : материалы конкурско-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск, 2008. С. 356-357, автора – 0,25 п. л.

5. **Fridman E.**, Drobysheva V., Demin A. Difficult diagnosis of infective endocarditis with a mask of an hematology disease: report of a case // International Journal of Antimicrobial Agents. 2009. Vol. 33. Issue (supplement 2). P. S45, автора – 0,04 п. л.

6. Demin A.A., Drobysheva V.P., **Fridman E.S.**, Demina L.M. Kidney disease in infective endocarditis // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2009. Vol. 33. Issue (supplement 2). P. S29, автора – 0,03 п.л.