

УДК 616.9-07:576.8.097.34-053.2

А.І. Марков

Коагуляційні розлади при інфекційних захворюваннях у дітей та їх діагностика за допомогою показника D-димеру

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.1(89):90-96; doi 10.15574/SP.2018.89.90

Інфекційні захворювання традиційно асоціюються з активацією системи гемостазу та посиленням тромботвірної функції. Для оцінки активності системи гемостазу останніми роками широко вивчається D-димер, який віддзеркалює поточну активність системи гемостазу і є високочутливим маркером внутрішньосудинного тромбоутворення.

Мета — вивчення показників D-димеру у сироватці крові дітей з інфекційними захворюваннями різної етіології для визначення ступеня активації системи гемостазу та оцінки його діагностичних можливостей.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися діти віком від 1 місяця до 18 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострих інфекційних захворювань. У комплексному обстеженні протягом першої доби проводилося визначення D-димеру у сироватці крові.

Результати. Було обстежено 23 дитини віком від 5 місяців до 17 років. У 26,0% дітей було діагностовано вітряну віспу, у тому числі у 13,0% ускладнену мозочковою атаксією; у 56,5% — інфекційний мононуклеоз ЕБВ-етіології, у 8,7% — менінгококову інфекцію (менінгококемія + менінгіт) та у 8,7% — скарлатину. У всіх пацієнтів рівень D-димеру перевищував референтний рівень ($>0,5$ мкг/мл). У пацієнтів з вітряною віспою він становив $1,07 \pm 0,30$ мкг/мл (M \pm SD), інфекційним мононуклеозом — $1,90 \pm 1,14$, менінгококовою інфекцією — $9,11 \pm 0,15$ та скарлатиною — $9,12 \pm 4,36$. Була виявлена достовірна різниця між рівнем цього показника у дітей з вітряною віспою та менінгококовою інфекцією, вітряною віспою та скарлатиною, інфекційним мононуклеозом та менінгококовою інфекцією, інфекційним мононуклеозом та скарлатиною, між групами пацієнтів з вірусною та бактеріальною природою захворювання.

Висновки. Визначення рівня D-димеру може бути важливим для комплексної оцінки коагуляційних розладів, визначення важкості перебігу та розвитку ускладнень при гострих інфекційних захворюваннях у дітей, а також для диференційної діагностики захворювань вірусної та бактеріальної етіології.

Ключові слова: гемостаз, D-димер, інфекції, діти.

Coagulation disorders in children with infectious diseases and their diagnosis using the D-dimer index

A. Markov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Infectious diseases are traditionally associated with activation of the haemostatic system and increased thrombogenic function. In order to evaluate the activity of the haemostatic system in recent years the D-dimer is widely studied, which reflects the current activity of the haemostasis system and is a highly sensitive marker of intravascular clotting.

Objective — to study the D-dimer parameters in blood serum of children with infectious diseases of different aetiologies to determine the degree of haemostatic system activation and evaluation of its diagnostic capabilities.

Material and methods. Children aged from 1 month to 18 years, in-patiently treated for acute infectious diseases, were under supervision. In the complex examination at the first day of hospitalisation, the determination of D-dimer in blood plasma was included.

Results. There were examined 23 children aged from 5 months to 17 years. Chickenpox was diagnosed in 26.0% of children, including complicated with cerebellar ataxia in 13.0%, EBV infectious mononucleosis in 56.5%, meningococcal infection (meningococemia+meningitis) 8.7% and scarlatina in 8.7%. In all patients, the level of D-dimer exceeded the reference level (>0.5 μ g/ml). It was 1.07 ± 0.30 μ g/ml (M SD) in patients with chickenpox, infectious mononucleosis — 1.90 \pm 1.14 , meningococcal infection — 9.11 ± 0.15 , and scarlatina — 9.12 \pm 4.36 . There was a significant difference between this indicator level in children with chickenpox and meningococcal disease, chickenpox and scarlatina, infectious mononucleosis and meningococcal infection, infectious mononucleosis and scarlatina, between groups of patients depending upon viral or bacterial aetiology of the disease.

Conclusions. Determining the level of D-dimer may be important for the integral assessment of coagulation disorders, severity index and the development of complications in acute infectious diseases in children, as well as for the differential diagnosis of viral and bacterial diseases.

Key words: haemostasis, D-dimer, infections, children.

Коагуляционные нарушения при инфекционных заболеваниях у детей и их диагностика с помощью показателя D-димера

А.І. Марков

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Інфекційні захворювання традиційно асоціюються з активацією системи гемостазу та посиленням тромбоутворення. Для оцінки активності системи гемостазу останніми роками широко вивчається D-димер, який віддзеркалює поточну активність системи гемостазу і є високочутливим маркером внутрішньосудинного тромбоутворення.

Цель — изучение показателей D-димера в сыворотке крови детей с инфекционными заболеваниями различной этиологии для определения степени активации системы гемостазу и оценки его диагностических возможностей.

Материалы и методы. Под наблюдением находились дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет, проходившие стационарное лечение по поводу острых инфекционных заболеваний. В комплексном обследовании в течение первых суток проводилось определение D-димера в плазме крови.

Результаты. Было обследовано 23 ребенка в возрасте от 5 месяцев до 17 лет. У 26,0% детей была диагностирована ветряная оспа, в том числе у 13,0% осложненная мозжечковой атаксией; у 56,5% — инфекционный мононуклеоз ЭБВ-этиологии, у 8,7% — менінгококова інфекція (менінгококемія + менінгіт) і у 8,7% — скарлатина. У всіх пацієнтів рівень D-димера перевищував референтний рівень ($>0,5$ мкг/мл). У пацієнтів з вітряною віспою він становив $1,07 \pm 0,30$ мкг/мл (M SD), інфекційним мононуклеозом — $1,90 \pm 1,14$, менінгококовою інфекцією — $9,11 \pm 0,15$ та скарлатиною — $9,12 \pm 4,36$. Була виявлена достовірна різниця між рівнем цього показателя у дітей з вітряною віспою та менінгококовою інфекцією, вітряною віспою та скарлатиною, інфекційним мононуклеозом та менінгококовою інфекцією, інфекційним мононуклеозом та скарлатиною, між групами пацієнтів з вірусною та бактеріальною природою захворювання.

Выводы. Определение уровня D-димера может быть важным для комплексной оценки коагуляционных расстройств, определения тяжести и развития осложнений при острых инфекционных заболеваниях у детей, а также для дифференциальной диагностики заболеваний вирусной и бактериальной этиологии.

Ключевые слова: гемостаз, D-димер, инфекции, дети.

Вступ

Гемостаз є врівноваженою прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами системою. Початок активації гемостазу характеризується адгезією та агрегацією активованих тромбоцитів, які формують первинний тромб. Адгезія тромбоцитів до пошкодженого ендотелію здійснюється під дією фактору Вілебрандта (von Willebrand factor, WF). Активовані тромбоцити та ендотеліоцити презентують на поверхні молекули адгезії (P-селектин), які притягують лейкоцити та тромбоцити до зони ураження. Надалі утворення комплексу тканинного фактору (tissue factor, TF) з фактором VIIa стимулює продукцію тромбіну, який, в свою чергу, конвертує фібриноген у фібрин. Коагуляція регулюється декількома пригнічуючими механізмами: циркулюючі інгібітори тромбіну (антитромбін, кофактор гепарину II), інгібітор тканинного фактору, протеїни S та C, тканинні модулятори гепарину та тромбомодуліну. За лізис утворених тромбів відповідає фібринолітична система. Ендотеліоцити продукують активатор плазміногену та урокіназу, що сприяють перетворенню плазміногену на плазмін, який гідролізує полімерні молекули фібрину в розчинні продукти деградації (фібрин-мономерні комплекси, D-димер та ін.), руйнуючи тромб. Активність фібринолітичної системи балансується інгібіторами: інгібітор активатора плазміногену типу 1 та інгібітор фібринолізу, який активується тромбіном [1,2].

Інфекційні захворювання традиційно асоціюються з активацією системи гемостазу та посиленням тромботвірної функції [3,4]. Звичайно цей зв'язок розглядається як результат запального процесу [5]. Проінфламаторні цитокіни, зокрема IL-6, IL-1, IL-12 та TNF- α , при запальній відповіді збільшують продукцію фактору Вілебрандта, який викликає агрегацію тромбоцитів, а також посилюють експресію тканинного фактору (tissue factor, TF) на моноцитах та ендотеліальних клітинах [6]. Окрім прокоагулянтної активності запальна реакція супроводжується посиленням активності інгібітора активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor-1), знижуючи здатність до розчинення утворених тромбів. З іншого боку, прозапальні цитокіни пригнічують антикоагулянтну активність, знижуючи продукцію тромбомодуліну на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до зменшення генерації протромбіну C [3].

Активація коагуляційного каскаду, як правило, є частиною захисної відповіді макроорга-

нізму на інвазію патогену та спрямована на локалізацію патологічного процесу й обмеження розповсюдження збудника. Водночас надмірна активація системи гемостазу може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), з наступним розвитком поліорганної дисфункції та несприятливих наслідків [7].

Достатньо детально активація системи гемостазу вивчена при септичних захворюваннях. Існують докази провідної ролі тканинного фактору в активації коагуляції при сепсисі [8]. Тканинний фактор активує каскад через зовнішній шлях, утворюючи комплекс TF-VIIa-фактор. Цей комплекс, в свою чергу, стимулює тромбін, який перетворює фібриноген у фібрин. Активація коагуляційного каскаду при сепсисі, крім того, відбувається і внутрішнім шляхом. Цей механізм супроводжується продукцією високоактивного прозапального та вазоактивного медіатора брадікініну. Системна активація коагуляції за внутрішнім механізмом відповідальна за розвиток ДВЗ-синдрому та гіпотензії. При сепсисі також суттєво знижується концентрація антикоагулянтних протеїнів, зокрема протеїну C, антитромбіну, тромбомодуліну та інгібітора TF. Прокоагулянтна активність потенціюється також системою комплементу, зокрема комплексами C5b-9 та C5b-7 [7].

Порушення гемостазу притаманне і вірусним інфекціям. Для багатьох захворювань вірусної природи характерне зниження кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія може розвиватися внаслідок ураження аутоімунними антитромбоцитарними антитілами, первинного пригнічення мегакаріоцитів кісткового мозку та надмірного споживання тромбоцитів при підвищенні прокоагулянтної активності. Аутоімунна тромбоцитопенія описується при грипі, CMV, VZV, EBV, ВІЛ та вірусних гепатитах А та С [9].

Враховуючи, що здебільшого мішенню анти-тіл є поверхневі глікопротеїди GPIIb/IIIa, GPIb/IX або GPV, можлива перехресна реакція між антитілами до вірусів та тромбоцитів [10]. Надмірне споживання та функціональні порушення тромбоцитів спостерігається при грипі, хантавірусній та аденовірусній інфекції [9,11,12]. Цей процес може провокуватись за рахунок експресії поверхневих рецепторів в інфікованих ендотеліоцитах (хантавірусна інфекція), через збільшення IL-6 під дією вірусів грипу, риновірусів та ін. Зниження продукції тромбоцитів, ймовірно внаслідок T-клітин-

ного пошкодження інфікованих мегакаріоцитів, описано при хантавірусній інфекції, а порушення синтезу тромбопоєтину, необхідного для дозрівання тромбоцитів, — при вірусному гепатиті С [13,14]. Активація інфікованих вірусами ендотеліоцитів та збільшення концентрації фактору Вілебранда, який забезпечує агрегацію тромбоцитів, спостерігається при грипі А та В, парагрипі-1, РС-вірусній, аденовірусній, CMV, парвовірусній В19, ВІЛ та ВГВ інфекції [12]. Основним активатором коагуляції при вірусних інфекціях вважається тканинний фактор (tissue factor, TF). Збільшення концентрації TF відмічається в інфікованих ендотеліальних клітинах при герпетичній та інфекції Денге, а також у макрофагах та циркулюючих клітинах крові при інфекції вірусу Ебола [15–17].

Для оцінки активності системи гемостазу застосовуються різні лабораторні показники, серед яких останніми роками широко вивчається D-димер. Він являє собою білковий фрагмент, що утворюється в результаті розпаду волокон фібрину, зшитих фактором XIIIa. Рівень D-димеру в крові віддзеркалює поточну активність системи гемостазу і є високочутливим маркером внутрішньосудинного тромбоутворення [18]. Він суттєво підвищується при ДВЗ-синдромі, гострому розшаруванні стінки аорти та емболії легеневої артерії [19–21]. Зокрема у дослідженні T. Schutte та співавт. високий рівень D-димеру спостерігався у пацієнтів з венозним тромбозом, сепсисом та онкологічними захворюваннями [22]. G. Lipri та співавт. (2014), досліджуючи D-димер серед 1647 пацієнтів ургентного відділення відмічає, що підвищений рівень 15,6% було пов'язано з інфекційними захворюваннями, 12,1% — з венозним тромбозом, 9,4% — із втратою свідомості, 8,9% — із серцевою недостатністю, 8,2% — з травмою [23].

Серед запальних захворювань найбільш виразні зміни рівня D-димеру спостерігаються при важких бактеріальних інфекціях. Зв'язок концентрації цього показника із септичними захворюваннями простежений у багатьох дослідженнях. Так, L. Nao та співавт. (2013) у своєму дослідженні 56 випадків неонатального сепсису відмічає, що при дуже важкому сепсисі рівень D-димеру був достовірно вищим і становив 744 ± 262 , при важкому дорівнював 436 ± 147 $\mu\text{g/L}$, а в контрольній групі становив 205 ± 61 $\mu\text{g/L}$ ($p < 0,01$) [24]. Важливо, що зростання рівня D-димеру при септичних захворюваннях відбувається досить швидко. У своє-

му дослідженні M. Schwameis et al. (2015) повідомляє, що суттєве зростання D-димеру відбувається вже через декілька годин після початку бактеріємії [25].

Окрім важких септичних захворювань, було помічено, що рівень D-димеру також суттєво зростає при таких бактеріальних інфекціях, як пневмонія, панкреатит, септичний ендокардит, апендицит [26–30]. Кореляція рівня D-димеру з важкістю запального процесу дає можливість розглядати його в якості маркера запального процесу. Так, у дослідженні B. Yilmaz (2015), у діагностиці тубо-оваріального абсцесу показник D-димеру мав 100,0% специфічність та 97,4% чутливість при пороговому рівні 314 ng/mL [31].

Підвищення рівня D-димеру описано також і при захворюваннях вірусної природи. Згідно з опублікованими даними, активація прокоагулянтної активності відмічається при вестибулярному невриті, експериментальному грипі, гострих респіраторних інфекціях, важких формах активної EBV-інфекції, лихоманці Ебола [9,32–35].

Рівень D-димеру корелює також з періодом захворювання. Зокрема повідомляється, що рівень цього показника в плазмі крові при кору та черевному тифі достовірно вищий у фебрильному періоді захворювання, порівняно з періодом реконвалесценції [36,37]. При експериментальних герпетичних нейроінфекціях рівень D-димеру також корелював з наявністю вірусемії та періодом лихоманки [38].

Існують повідомлення про прогностичне значення показника D-димеру. Підставою для цього слугують результати досліджень, які свідчать, що рівень D-димеру корелює з важкістю захворювання та можливістю летального кінця [28,39–41]. Так, у дослідженні J.R. Rodelo та співавт. (2012) повідомляється, що рівень D-димеру серед осіб, які вижили, становив 1475 ng/mL , а в групі хворих з фатальним перебігом — 2489 ng/mL . Автори стверджують, що в діапазоні від 1180 до 2409 ng/mL залежність між рівнем D-димеру та летальністю має лінійний характер [39].

Аналіз доступних літературних джерел свідчить про високу діагностичну цінність показника D-димеру, зокрема при важких та ускладнених формах гострих інфекційних хвороб. Проте майже відсутня інформація щодо змін даного показника при неважкому перебігу захворювань. Враховуючи щільний зв'язок інфекційного процесу з ураженням ендотелію

та активацією системи гемостазу, ми припустили, що певний рівень активності системи гемостазу може бути присутній навіть за відсутності виразних проявів коагуляційної дисфункції. Крім того, визначення певного «базового» рівня D-димеру могло б бути корисним при використанні цього показника у якості маркера важкості та ускладненого перебігу.

Метою даної роботи було вивчення показників D-димеру у сироватці крові дітей з інфекційними захворюваннями різної етіології для визначення ступеня активації системи гемостазу та оцінки його діагностичних можливостей.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження залучались діти віком від 1 місяця до 18 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострих інфекційних захворювань. У комплексному обстеженні хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі проводилося визначення D димеру у сироватці крові методом турбодиметрії на аналізаторі Cobas Integra 400 plus. Підвищеним вважали рівень D-димеру >0,5 мкг/мл [42].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження

З усієї вибірки було обстежено 23 дитини віком від 5 місяців до 17 років. Серед досліджуваних хворих було 14 (60,9%) хлопчиків та 9 (30,9%) дівчаток. У 6 (26,0%) дітей було діагностовано вітряну віспу, у тому числі у 3 (13,0%) — ускладнену мозочковою атаксією; у 13 (56,5%) — інфекційний мононуклеоз Епштейн-Барр вірусної (ЕБВ) етіології; у 2 (8,7%) — менінгококову інфекцію (менінгококемія + менінгіт) та у 2 (8,7%) — скарлатину.

У всіх пацієнтів важкість перебігу захворювання оцінювалась як середня, у жодному випадку не відмічались порушення життєвих функцій, геморагічних проявів і не було показань для переведення до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У всіх дітей захворювання завершилось повним одужанням.

У всіх хворих, які знаходились під спостереженням, рівень тромбоцитів при госпіталізації знаходився в межах 150–340 г/л. Рівень показника D димеру був у межах 0,54–12,2 мкг/мл (медіана — 1,57 мкг/мл). У всіх пацієнтів

Таблиця

Рівень D димеру у дітей з інфекційними захворюваннями (M SD, мкг/мл)

Захворювання	Рівень D димеру
Вітряна віспа	1,07 0,3 ^{MC}
Інфекційний мононуклеоз	1,90 1,14 ^{MC}
Менінгококова інфекція	9,11 0,15 ^{BI}
Скарлатина	9,12 4,36 ^{BI}

Примітка: ВМС — достовірна різниця з групою хворих з вітряною віспою, інфекційним мононуклеозом, менінгококовою інфекцією та скарлатиною, відповідно (p<0,05 за тестом Kruskal-Wallis).

рівень D димеру перевищував референтний рівень. Залежно від захворювання значення D димеру розподілились наступним чином (медіана; мін.-макс.): інфекційний мононуклеоз (1,57; 0,54–3,8 мкг/мл), вітряна віспа (0,97; 0,78–1,66 мкг/мл), скарлатина (9,12; 6,04–12,20 мкг/мл), менінгококова інфекція (9,11; 9,00–9,21 мкг/мл) (табл.).

Ми проаналізували рівень D-димеру серед пацієнтів з неускладненою вітряною віспою та хворими, у яких захворювання ускладнилось мозочковою атаксією (рис. 1). Рівень даного показника (M±SD) у групі без ускладнень з боку нервової системи становив 1,00±0,06 мкг/мл, а у пацієнтів з мозочковою атаксією — 1,14±0,46 мкг/мл, проте ця різниця була статистично недостовірною (p>0,05 за тестом Колмогорова-Смірнова).

У пацієнтів з менінгококовою інфекцією проводилось також дослідження інших показників коагуляційного гемостазу. Зокрема рівень показники протромбінового індексу в першу добу перебування в стаціонарі дорівнювали 75% та 90% (референтні значення 80–110%), АЧТЧ (активований частковий тромбoplastиновий час) — 32 с та 40 с (референтні значення 26–36 с).

Була виявлена достовірна різниця між рівнем цього показника у дітей з вітряною віспою та менінгококовою інфекцією (p=0,04), вітряною віспою та скарлатиною (p=0,04), інфекційним мононуклеозом та менінгококовою інфекцією (p=0,027 за тестом Kruskal-Wallis), інфекційним мононуклеозом та скарлатиною (p=0,027). У групі пацієнтів з вірусною етіологією захворювання (інфекційний мононуклеоз, вітряна віспа) рівень D димеру становив (1,07; 0,54–3,80 мкг/мл), з бактеріальною (скарлатина, менінгококова інфекція) — (9,11; 6,04–12,20 мкг/мл) (рис. 2). Між рівнями D димеру в групах пацієнтів з вірусною природою захворювання та бактеріальними інфекціями спостерігалася достовірна різниця (p=0,002).

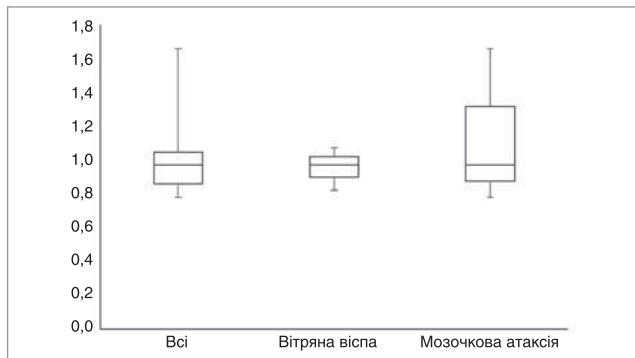


Рис. 1. Рівень D димеру у пацієнтів з вітряною віспою (мкг/мл)

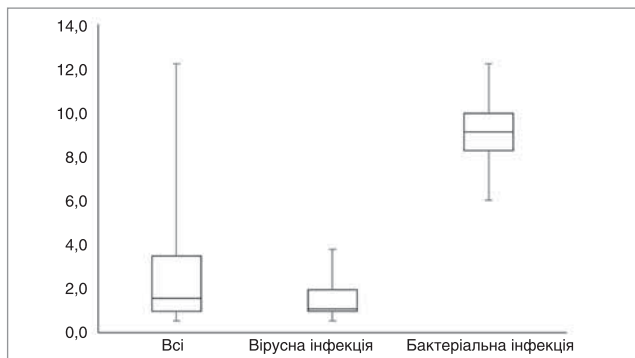


Рис. 2. Рівень D димеру у пацієнтів з вірусними та бактеріальними інфекціями (мкг/мл)

Обговорення

Вітряна віспа, яка звичайно асоціюється зі сприятливим прогнозом та відносно неважким перебігом, може перебігати у фульмінантній формі, ускладнюватись такими загрозливими для життя синдромами, як імунна тромбоцитопенічна пурпура, ДВЗ-синдром, васкуліт, гепатит, фульмінантна пурпура [43]. В опублікованих результатах спостережень повідомляється про суттєве зростання показника D-димеру при важких та ускладнених формах гострої VZV-інфекції. Зокрема при VZV-пневмонії в імунокомпетентного пацієнта Masih (2011) повідомляє про збільшення рівня D-димеру до 1,05 мг/л; Yamada та співавт. (2015) — до 36,3 мкг/мл у дитини з дисемінованою VZV-інфекцією; Karadag (2012) — 30 мкг/мл при блискавичній вітряній віспі у дитини 4,5 років; Roque-Afonso та співавт. (2008) — 64 мкг/мл у пацієнта з фульмінантним гепатитом на тлі первинної VZV-інфекції [44–47]. Серед обстежених нами пацієнтів з гострою VZV-інфекцією не було випадків важких поліорганных уражень та геморагічних проявів, і рівень D-димеру не перевищував 1,66 мкг/мл. Водночас в усіх пробах рівень даного маркера перевищував референтне значення, що може свідчити про певний рівень активації гемостазу навіть при неважких формах гострої VZV-ін-

фекції. Неврологічні ускладнення при гострій VZV-інфекції можуть бути обумовлені декількома механізмами, зокрема прямою дією вірусу, аутоімунною активністю та розвитком васкулопатії [48,49]. Максимальної активації коагуляційного каскаду слід очікувати при ураженні ендотелію судин із розвитком васкуліту/васкулопатії [49,50]. Серед наших пацієнтів ураження центральної нервової системи, відповідно до клініко-інструментальних даних, відбувалося внаслідок аутоімунного ураження у вигляді церебеліту. Відповідно, судинний компонент у наших пацієнтів не був виразним і розвиток енцефаліту суттєво не позначився на рівні показника D-димеру.

Епштейна—Барр вірусна інфекція характеризується переважним ураженням В-лімфоцитів [51]. Проте відомо, що гостра ЕБВ-інфекція часто супроводжується посиленням вільнорадикального окислення та ураженням ендотелію з активацією коагуляційного каскаду [52]. Опубліковані дослідження гемостазу, зокрема D-димеру, здебільшого стосуються ускладнених форм гострої ЕБВ-інфекції. Одним із важких ускладнень є гемофагоцитарний синдром. Spivac (2008) та Rouphael (2007) повідомляють про підвищені рівні D-димеру у пацієнтів з гемофагоцитарним синдромом на тлі ЕБВ до 0,68 та 4,46 мкг/мл, відповідно [53,54]. Ramon та співавт. (2014) у пацієнта з гострою ЕБВ-інфекцією, ускладненою розривом селезінки, спостерігали підвищення D-димеру до 1,14 мкг/мл [55]. Дуже високе зростання D-димеру (>20 мкг/мл) було відмічено Khawcharoenporn (2008) у 18-річного пацієнта з панкреатитом, асоційованим з гострою ЕБВ-інфекцією [56]. Наші результати свідчать, що навіть неускладнені форми гострої ЕБВ-інфекції супроводжуються активацією системи гемостазу.

Ураження ендотелію та наступна активація системи гемостазу при інвазивних формах менінгококової інфекції є невід'ємною складовою патогенезу цієї патології. Важливу роль при цьому відіграє дія ендотоксину та колонізація бактеріями судинного ендотелію. Спостереження свідчать, що перебіг інвазивних форм менінгококової інфекції супроводжується підвищенням рівня D-димеру. Зокрема Glikman (2006) у хворого з менінгококовою пневмонією відмічав зростання D-димеру до 2,16 мкг/мл [57]. При обстеженні 38 дорослих з інвазивними формами менінгококової інфекції Kowalik та співавт. (2007) відмічають зростання рівня D-димеру у 88% пацієнтів, при

цьому зміни інших показників коагулограми реєструвались рідше: зниження протромбінового індексу — у 30%, міжнародного нормалізованого відношення — у 36%, зниження рівня тромбоцитів — у 50% [58]. Усі знайдені нами публікації випадків менінгококцемії також містили дані про високі показники D-димеру [59–62]. Середній рівень цього показника серед розглянутих випадків становив 13,4 мкг/мл. Це збігається з результатами нашого дослідження, які також свідчать про значний ступінь активації системи гемостазу при інвазивних формах менінгокової інфекції.

Скарлатина належить до частих форм гострої інфекції *Streptococcus pyogenes*, поширеної у дитячому віці. Активація коагуляційного каскаду при цій інфекції, яка, вважається, переважно відбувається через внутрішній шлях, відіграє провідну роль у розвитку геморагічного синдрому, токсичного і септичного шоку та інших ускладнень. Клінічні спостереження свідчать, що коагуляційні порушення супроводжують важкі форми стрептокової інфекції. Одним із важких ускладнень інфекції *Streptococcus pyogenes* є некротизуючий фасциїт. Dapunt (2013) та Aziz (2017) повідомляють про зростання рівня D-димеру у пацієнтів з даною патологією до 1,92 та 1,12 мкг/дл відповідно [63,64]. Токсичний шок внаслідок інфекції *Streptococcus pyogenes* характеризується ще більшим зростанням рівня D-димеру. За даними декількох спостережень, середній рівень D-димеру становив 26,5 мкг/мл [65–67]. Наше дослідження виявило у дітей зі скарлатиною досить високий рівень D-димеру, який був на рівні пацієнтів з менінгоковою інфекцією. Це дозволяє припустити, що ураження ендоте-

лію та активація коагуляційного каскаду є невід'ємною складовою гострої інфекції *Streptococcus pyogenes*, і достатньо високі показники D-димеру можуть спостерігатись навіть при неускладнених формах захворювання.

Аналіз літературних даних та результати нашого дослідження свідчать, що при поширених серед дитячого населення гострих інфекційних хворобах (вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз, менінгококова інфекція та скарлатина) спостерігається активація системи гемостазу. Порівняно з іншими показниками коагулограми, D-димер є досить чутливим маркером ураження ендотелію та активації коагуляційного каскаду. Усе вищенаведене дозволяє розглядати визначення D-димеру в якості чутливого маркера оцінки гемостазу, показника важкості перебігу інфекційних захворювань та в якості допоміжного засобу для диференційної діагностики вірусних та бактеріальних інфекцій.

Висновки

1. Активація системи гемостазу часто супроводжує перебіг гострих інфекційних захворювань.

2. Визначення рівня D димеру може бути важливим для комплексної оцінки коагуляційних розладів, визначення важкості перебігу та розвитку ускладнень при гострих інфекційних захворюваннях у дітей.

3. Показник D димеру може застосовуватись, як додатковий тест, для диференційної діагностики захворювань вірусної та бактеріальної етіології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Assinger A. (2014). Platelets and infection — an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol Frontiers Media SA*. 5: 649.
2. Aziz HA. (2017). Necrotizing Fasciitis caused by *Streptococcus pyogenes*: A case report and literature review of disease diagnosis and management. *Arch Community Med Public Heal*. 3: 58–61.
3. Cayrol J et al. (2016). Diagnostic accuracy and prognostic utility of D Dimer in acute appendicitis in children. *Eur J Pediatr*. 175, 3: 313–320.
4. Chen M et al. (2017). Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)*. Wolters Kluwer Health. 96, 20: 6923.
5. Chen M-R. (2011). Epstein—Barr Virus, the Immune System, and Associated Diseases. *Front Microbiol*. 2: 5.
6. Cheng T et al. (2011). The link between inflammation and coagulation: influence on the interpretation of diagnostic laboratory tests. *Compend Contin Educ Vet*. 33, 2: 1–12.
7. Clarke RCN, Johnston JR, Mayne EE. (2000). Meningococcal septicaemia: treatment with protein C concentrate. *Intensive Care Med Springer-Verlag*. 26, 4: 471–473.
8. Dahal S. et al. (2017). Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis Catholic University in Rome*. 9, 1: 2017019.
9. Dalpke AH, Thomssen R, Ritter K. (2003). Oxidative injury to endothelial cells due to Epstein—Barr virus-induced auto-antibodies against manganese superoxide dismutase. *J Med Virol Wiley Subscription Services, Inc, A Wiley Company*. 71, 3: 408–416.
10. Dapunt U et al. (2013). Necrotising fasciitis. *BMJ Case Rep BMJ Publishing Group*. 2013.
11. Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. (2016). Platelets and coagulation in infection. *Clin. Transl. Immunol. Nature Publishing Group*. 5, 7: 89.
12. Demirba R (2013). Using the D-dimer test in infective endocarditis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 41, 7: 595–597.
13. Fattori B et al. (2003). Relevance of plasma D-dimer measurement in patients with acute peripheral vertigo. *J Laryngol Otol*. 117, 6: 467–472.
14. Franchini M, Lippi G, Manzano F (2006). Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J BioMed Central*. 4: 4.
15. Geisbert TW et al. (2003). Mechanisms Underlying Coagulation Abnormalities in Ebola Hemorrhagic Fever: Overexpression of Tissue Factor in Primate Monocytes/Macrophages Is a Key Event. *J Infect Dis*. 188, 11: 1618–1629.

16. Glikman D. (2006). Pneumonia and Empyema Caused by Penicillin-Resistant *Neisseria meningitidis*: A Case Report and Literature Review. *Pediatrics*. 117, 5: 1061—1066.
17. Gnann JW (2002). Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Dis*. 186, 1: 91—98.
18. Goehring LS et al. (2013). Plasma D-Dimer Concentrations during Experimental EHV-1 Infection of Horses. *J Vet Intern Med*. 27, 6: 1535—1542.
19. Goeijenbier M et al. (2012). Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 84, 10: 1680—1696.
20. Goeijenbier M et al. (2014). Activation of coagulation and tissue fibrin deposition in experimental influenza in ferrets. *BMC Microbiol*. 14, 1: 134.
21. Ha S-Y, Chung C-W, Ko YH. (2004). Severe chronic active EBV infection in an adult patient: case report. *J Korean Med Sci Korean Academy of Medical Sciences*. 19, 3: 453—457.
22. Hao L, Wang N. (2013). Changes in plasma thrombomodulin and D-dimer levels and their clinical significance in neonates with sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 15, 10: 841—844.
23. Hikone M et al. (2015). Streptococcal toxic shock syndrome secondary to group A *Streptococcus* vaginitis. *J. Infect. Chemother. Elsevier*. 21, 12: 873—876.
24. Huerta-Zepeda A et al. (2008). Crosstalk between coagulation and inflammation during Dengue virus infection. *Thromb Haemost*. 99, 5: 936—943.
25. Karadag AS et al. (2012). A case of fulminant varicella infection with purpura fulminans, hepatitis, and rhabdomyolysis. *Indian J Dermatol Wolters Kluwer — Medknow Publications*. 57, 6: 503.
26. Key NS. et al. (1990). Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87, 18: 7095—7099.
27. Khawcharoenporn T, Lau WKK, Chokrungravanon N. (2008). Epstein-Barr virus infection with acute pancreatitis. *Int J Infect Dis Elsevier*. 12, 2: 227—229.
28. Korman TM et al. (2004). Fatal Case of Toxic Shock-Like Syndrome Due to Group C *Streptococcus* Associated with Superantigen Exotoxin. *J Clin Microbiol*. 42, 6: 2866.
29. Kowalik MM et al. (2007). Coagulation, coma, and outcome in bacterial meningitis — An observational study of 38 adult cases. *J Infect*. 55, 2: 141—148.
30. Kwak BO et al. (2014). Necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome secondary to varicella in a healthy child. *Korean J Pediatr Korean Pediatric Society*. 57, 12: 538—541.
31. Laine O. et al. (2015). Hantavirus infection-induced thrombocytopenia triggers increased production but associates with impaired aggregation of platelets except for collagen. *Thromb Res Pergamon*. 136, 6: 1126—1132.
32. Lippi G et al. (2014). Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*. 25, 1: 45—48.
33. Lupu F et al. (2014). Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res NIH Public Access*. 133, 1: 28—31.
34. Maly M et al. (2007). The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. *Physiol. Res*. 56, 6: 685—695.
35. Masih I et al. (2011). Varicella pneumonitis in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep*. BMJ Publishing Group.
36. Moraitis E, Ganesan V. (2014). Childhood Infections and Trauma as Risk Factors for Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 16, 9: 527.
37. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. (2017). Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol*. 308: 112—117.
38. Nastasijevic Borovac D et al. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia. (2014). *Med Glas (Zenica)*. 11, 1: 37—43.
39. Ohnishi K, Kato Y. (2002). Circulating D-dimer and thrombomodulin levels in acute febrile phase of measles. *J Infect. I*. 45, 3: 180—183.
40. Ohnishi K, Nakamura-Uchiyama F, Komiya N. (2007). Plasma D-dimer levels in patients with typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 38, 5: 911—912.
41. Olson JD. (2015). D-dimer. *Advances in clinical chemistry*. 69: 1—46.
42. Othman M et al. (2007). Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood American Society of Hematology*. 109, 7: 2832—2839.
43. Pardo J et al. (2014). Detection of *Neisseria meningitidis* from Negative Blood Cultures and Cerebrospinal Fluid with the FilmArray Blood Culture Identification Panel. *J Clin Microbiol*. 52, 6: 2262—2264.
44. Pawlinski R, Mackman N. (2010). Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res*. 125: 70—3.
45. Pergam SA, Limaye AP (2009). AST Infectious Diseases Community of Practice the A.I.D.C. of. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant NIH Public Access*. 9, 4: 108—15.
46. Qi Y-Z, Muzhaper D. (2014). Levels and prognostic significance of serum procalcitonin and D-dimer in children with systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 16, 4: 384—388.
47. Raja AS et al. (2015). Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med American College of Physicians*. 163, 9: 701.
48. Raman L, Rathod KS, Banka R. (2014). Chest pain in a young patient: an unusual complication of Epstein—Barr virus. *BMJ Case Rep BMJ Publishing Group*. 2014.
49. Riley RS et al. (2016). Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med*. 47, 2: 90—102.
50. Rodelo JR et al. (2012). d-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 30, 9: 1991—1999.
51. Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A. (2007). Blood Chemistry Measurements and D-dimer Levels Associated with Fatal and Nonfatal Outcomes in Humans Infected with Sudan Ebola Virus. *J Infect Dis Oxford University Press*. 196, 2: 364—371.
52. Roque-Afonso A-M et al. (2008). Chickenpox-associated fulminant hepatitis that led to liver transplantation in a 63-year-old woman. *Liver Transplant*. 14, 9: 1309—1312.
53. Roupheal NG et al. (2007). Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis Elsevier*. 7, 12: 814—822.
54. Sathe PM, Patwa UD. (2014). D Dimer in acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci Wolters Kluwer — Medknow Publications*. 4, 3: 229—232.
55. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. (2016). Never ignore extremely elevated D-dimer levels: They are specific for serious illness. *Neth J Med*. 74, 10: 443—448.
56. Schwameis M et al. (2015). Prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a medical emergency department. *Eur J Emerg Med*. June: 1.
57. Shan-Chun G et al. (2013). Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *CJCP*. 15, 8: 619—622.
58. Spivack T, Chawla R, Marik PE. (2008). Epstein—Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis. *J Emerg Trauma Shock Wolters Kluwer — Medknow Publications*. 1, 2: 119—122.
59. Stojanovic I et al. (2013). Adrenal apoplexy caused by fulminant sepsis in 20-year-old healthy male?: case report. *Open Med SP Versita*. 8, 4: 485—488.
60. Tanaka M et al. (2003). Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein—Barr virus-associated immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 78, 2: 168—170.
61. Tripodi A. (2011). D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem Clinical Chemistry*. 57, 9: 1256—1262.
62. van Wissen M et al. (2011). Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *J Thromb Haemost*. 9, 7: 1432—1434.
63. Valca G, Shkurti E. (2015). A Case Statement of Meningococcal Infection in a Neonate. 4, 10: 2014—2016.
64. Verhamme P, Hoylaerts MF (2009). Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thromb J*. 7: 15.
65. Wu H et al. (2012). Plasma D-dimer changes and prognostic implication in severe acute pancreatitis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 24, 11: 658—661.
66. Yamada N et al. (2015). Successful rescue of disseminated varicella infection with multiple organ failure in a pediatric living donor liver transplant recipient: a case report and literature review. *Virol J*. 12, 1: 91.
67. Yilmaz B et al. (2015). Diagnostic Value of Serum d-Dimer Level for Tubo-Ovarian Abscess: A Cross-Sectional Pilot Study. *Reprod Sci*. 22, 8: 927—931.

Сведения об авторах:

Марков Артем Игоревич — аспирант каф. детских инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23.

Статья поступила в редакцию 02.10.2017 г.