

Констриктивный перикардит у пациента с наследственным дефицитом VII фактора свертывания крови

Р.В. ПОНОМАРЕВ¹, С.В. МОДЕЛ¹, Н.И. ЗОЗУЛЯ¹, В.А. ИВАНОВ², Д.А. ПОДЧАСОВ², Е.А. МЕРШИНА³, В.Е. СИНИЦЫН³, Е.А. ЛУКИНА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия;

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Констриктивный перикардит – тяжелое последствие хронического воспаления перикарда, приводящее к нарушению заполнения кровью желудочков сердца и развитию хронической сердечной недостаточности. Единственным эффективным методом лечения данной патологии является оперативное лечение – перикардэктомия. В статье представлено описание клинического случая констриктивного перикардита у пациента с редкой патологией плазменного гемостаза – наследственным дефицитом VII фактора свертывания крови. Диагноз заболевания установлен на основании клинической картины, результатов ультразвуковых и радиологических методов исследования, подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии сердца. Пациенту выполнена перикардэктомия, получен положительный клинический эффект.

Ключевые слова: констриктивный перикардит, перикардэктомия, гипопроконвертинемия, дефицит VII фактора.

Constrictive pericarditis in a patient with inherited factor VII deficiency

R.V. PONOMAREV¹, S.V. MODEL¹, N.I. ZOZULYA¹, V.A. IVANOV², D.A. PODCHASOV², E.A. MERSHINA³, V.E. SINITSYN³, E.A. LUKINA¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Russian Scientific Center for Surgery named B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;

³Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of the RF, Moscow, Russia

Constrictive pericarditis (CP) is the final stage of a chronic inflammatory process characterized by fibrous thickening and calcification of the pericardium that impairs diastolic filling, reduces cardiac output, and ultimately leads to heart failure. We present a clinical case of CP in a patient with rare inherited bleeding disorder – factor VII deficiency. Heart failure due to CP was suspected based on clinical symptoms, results of ultrasonic and radiological investigations. The diagnosis was verified by the results of cardiac magnetic resonance imaging. Pericardectomy was performed resulting in significant improvement in the patient's condition.

Keywords: constrictive pericarditis, pericardectomy, hypoproconvertinemia, VII factor deficiency.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

КТ – компьютерная томография

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

ПТИ – протромбиновый индекс

ТВ – тромбиновое время

ЧСС – частота сердечных сокращений

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

FVII – фактор свертывания крови VII

Констриктивный перикардит – тяжелое последствие хронического воспаления перикарда, приводящее к снижению заполнения кровью желудочков сердца и нарушению их функционирования [1]. Констриктивный перикардит характеризуется уплотнением и утолщением листков перикарда, иногда их ретракцией и (не всегда) облитерацией его полости, часто с кальцификацией и формированием «панцирного сердца» [2]. Стойкие нарушения гемодинамики, возникающие при констриктивном перикардите, связаны с отсутствием адекватного наполнения желудочков во время диастолы вследствие ограничений, создаваемых фиброзным утолщением и/или кальцификацией листков перикарда. Сократительная функция миокарда страдает, как правило, только на наиболее поздних стадиях заболевания и связана с развитием фиброза миокарда [1].

Констриктивный перикардит является редким заболеванием и чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20–50 лет. К основным этиологическим факторам, приводящим к констрикции сердца, относятся бактериальные и вирусные инфекции; ранения сердца и последствия хирургических вмешательств, связанных с повреждением перикарда; луче-

вая терапия на органы средостения; хроническая почечная недостаточность; заболевания соединительной ткани [3, 4]. Наиболее выраженные рубцовые изменения перикарда с отложением извести и формированием «панцирного сердца» развиваются в исходе гнойного (чаще туберкулезного) перикардита, а также после гемоперикарда или геморрагического перикардита. Единственным эффективным методом лечения констриктивного перикардита является оперативное лечение – перикардэктомия [1].

В настоящей статье представлено описание клинического случая констриктивного перикардита у пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VII (FVII).

Наследственный дефицит FVII (гипопроконвертинемия) – аутосомно-рецессивное геморрагическое заболевание, возникающее вследствие снижения активности фактора свертывания VII в плазме, встречающееся с частотой 1: 300 000 – 500 000 населения. Физиологическая роль FVII заключается в инициации процесса свертывания крови в зоне повреждения сосудистой стенки. В комплексе с тканевым фактором FVII активирует FX и FIX, участвующие в

генерации тромбина. Основным клиническим проявлением гипопроконвертинемии являются кровотечения и кровоизлияния, возникающие как вследствие травмы, так и спонтанно. Более половины случаев заболевания протекает асимптомно и выявляется случайно при исследовании коагулограммы. Как правило, тяжелые кровотечения развиваются у пациентов с активностью FVII <1 %, однако прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипом заболевания отсутствует, описаны случаи тяжелого геморрагического синдрома у пациентов с активностью FVII >20 %.

Диагностика гипопроконвертинемии основана на лабораторных исследованиях свертывающей системы крови. Изменения, позволяющие заподозрить диагноз, выявляются в скрининговой коагулограмме: характерно увеличение протромбинового времени и снижение протромбинового индекса (ПТИ) при нормальных значениях активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена. Верифицировать диагноз позволяет определение активности FVII, критерием диагноза является снижение активности FVII свертывания крови ниже 50%. Требуется исключение приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса (патология печени, воздействие антикоагулянтов и др.). Лечение заключается в специфической заместительной терапии факторами свертывания крови [5].

Представляем описание клинического случая больного С., 1982 г.р., который в 2015 г. (в возрасте 34 лет) направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в связи с выраженными нарушениями в коагулограмме и неясным отечным синдромом.

Особенности анамнеза: в 2012 г. в коагулограмме, выполненной в связи со стоматологическим вмешательством, впервые выявлено резкое снижение ПТИ, однако в связи с отсутствием у пациента геморрагического синдрома, дальнейшее обследование не проводилось.

В январе 2015 г. после эпизода острой респираторной вирусной инфекции появилась одышка при физической нагрузке, увеличение объема живота. В течение недели симптоматика нарастала, появились отеки нижних конечностей. При обследовании по месту жительства по результатам рентгенографии выявлен двусторонний выпот в плевральных полостях. Пациент госпитализирован в стационар, где при дообследовании выявлен генерализованный отечный синдром: двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, гепатоспленомегалия. Клинический и биохимический анализы крови отклонений не выявили, в коагулограмме отмечено снижение ПТИ по Квику до 18,9 %. Выполнена плевральная пункция, эвакуировано около 5 л жидкости, клеточный состав которой представлен большим количеством эритроцитов, группами клеток мезотелия, небольшим количеством лимфоцитов, гистиоцитов,

нейтрофилов. В посеве роста микроорганизмов не получено. В результате проведения диуретической терапии удалось добиться регресса отеков нижних конечностей, сократилось количество выпота в полостях, уменьшилась одышка. В относительно удовлетворительном состоянии выписан из стационара с рекомендациями дообследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

В феврале 2015 г. пациент прошел обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При осмотре – состояние средней степени тяжести, жалобы на слабость, одышку при физической нагрузке. При исследовании свертывающей системы получены следующие результаты: ПТИ по Квику – 12 %, АЧТВ – 35 с, ТВ – 14 с, фибриноген – 2,4 г/л, фактор свертывания VII – 2 %. Установлен диагноз: дефицит VII фактора свертывания. В связи с отсутствием геморрагического синдрома гемостатическая терапия не проводилась.

В связи с тем, что генез отечного синдрома не выяснен, в сентябре 2015 – феврале 2016 гг. пациент проходил обследование в различных профильных стационарах г. Москвы, однако данных за системное заболевание соединительной ткани, инфекционные (включая туберкулез) и опухолевые заболевания не получено. В процессе обследования получал диуретическую терапию, в результате которой состояние оставалось стабильным.

В июне 2016 г. после самостоятельной отмены диуретической терапии рецидивировали одышка и отеки нижних конечностей. По данным компьютерной томографии (КТ) выявлен массивный двусторонний гидроторакс, а также многочисленные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные периваскулярно (рис. 1).



Рис. 1. Скан КТ органов грудной клетки (08.2016).

Стрелкой указан один из участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

В связи с подозрением на заболевание легких, приводящее к развитию экссудативного плеврита, в ноябре 2016 г. госпитализирован в отделение торакальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. При КТ органов грудной клетки вновь выявлены очаги уплотнения легочной ткани,

Сведения об авторах:

Модел Сергей Викторович – к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии

Зозуля Надежда Ивановна – д.м.н., зав. научно-консультативным отделом коагулопатий

Иванов Виктор Алексеевич – д.м.н., проф., руководитель отделения хирургии приобретенных пороков сердца

Подчасов Дмитрий Александрович – к.м.н., н.с.

Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отд-нием томографии

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., проф., руководитель центра лучевой диагностики

Лукина Елена Алексеевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием орфанных заболеваний

Контактная информация:

Пономарев Родион Викторович – аспирант отд-ния орфанных заболеваний, тел.: 8(965)349-24-16; e-mail: Ponomarev.r.v@icloud.com.

локализация которых, однако, изменилась. С диагностической целью проведена миниторакотомия справа с атипичной резекцией нижней доли легкого. Эффективный гемостаз в периоперационном периоде обеспечен введением рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. При гистологическом исследовании биоптата ткани легкого выявлены многочисленные участки кровоизлияний различной давности, очаги гемосидероза. Таким образом, выявлены признаки скрытого геморрагического синдрома, данные за опухолевое или воспалительное поражение легких отсутствовали.

В конце ноября 2016 г. при КТ выявлена выраженная отрицательная динамика: нарастание объема выпота в плевральных полостях, брюшной полости, увеличение размеров печени и селезенки. В декабре 2016 г. пациент госпитализирован в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено генерализованным отечным синдромом: массивные плотные отеки голеней и тыльной поверхности стоп, гидроторакс, гидрперикард, асцит, гепатоспленомегалия. Основной жалобой пациента являлась одышка при минимальной физической нагрузке. При осмотре кожные покровы бледные, обращало на себя внимание набухание шейных вен. Спонтанный геморрагический синдром отсутствовал. Периферические лимфатические узлы не пальпировались, определялась пигментация кожи голеней. При перкуссии легких отмечалось притупление перкуторного звука ниже VII ребра по среднеподмышечной линии. При аускультации легких определялось везикулярное дыхание, не проводящееся в нижних отделах. Перкуторные границы сердца в пределах нормы, пальпаторно определялось ослабление верхушечного толчка. При аускультации сердца выявлен акцент II тона на легочной артерии, а также трехчленный ритм, не связанный с положением тела и дыханием, расцененный изначально как патологическое раздвоение II тона сердца. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 82 уд/мин, артериальное давление – 100/60 мм рт. ст.

При исследовании показателей периферической крови выявили нормоцитарную нормохромную анемию (Hb 108 г/л), остальные показатели находились в пределах нормальных значений. В коагулограмме определялись характерные для дефицита VII фактора свертывания изменения: АЧТВ – 33 с, ПТИ по Квику – 5 %, международное нормализованное отношение (МНО) – 13,76, уровень VII фактора – 7%. Обращало на себя внимание отсутствие повышения лабораторных маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок в норме).

Показатели общего анализа мочи, а также биохимические параметры, отражающие функцию почек, находились в пределах нормальных значений, что позволило исключить патологию почек как причину отечного синдрома.

Отсутствие диспепсии и нормальные биохимические показатели крови, отражающие функцию печени, исключали отечный синдром, обусловленный потерей белка из желудочно-кишечного тракта или нарушением белково-синтетической функции печени. Для исключения гипопункции щитовидной железы провели исследование сывороточных концентраций тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, отклонений от нормы не выявили.

При КТ органов грудной клетки обнаружили двусторонний гидроторакс с компрессионными ателектазами базальных сегментов нижних долей обоих легких и циркулярное утолщение перикарда без признаков его обызвествления.

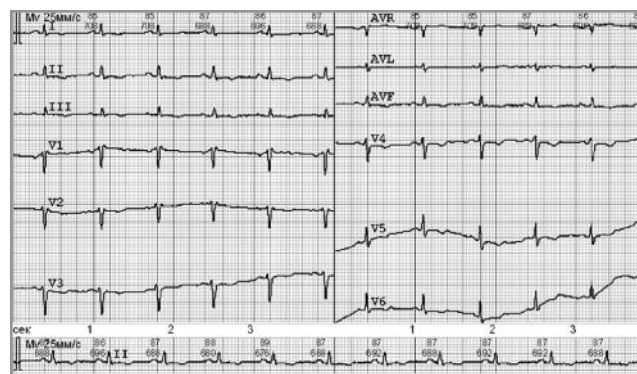


Рис. 2. ЭКГ пациента (при поступлении) в 12 стандартных отведениях с ритмограммой II отведения (V=25 mm/s, mV=10 mm).

Учитывая отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления, а также принимая во внимание симптомы венозного застоя (набухание яремных вен), аускультативную картину патологии сердца и результаты КТ (циркулярное утолщение перикарда), ведущим направлением в диагностическом поиске стало кардиологическое обследование с целью выявления этиологии сердечной недостаточности. По данным электрокардиографии (ЭКГ) у пациента определялись: синусовый ритм с ЧСС 87 уд/мин; нормальное направление электрической оси сердца; признаки ротации сердца относительно сагиттальной оси верхушкой кзади; поворот сердца правым желудочком кпереди относительно продольной оси; частичная блокада правой ножки пучка Гиса; сглаженность либо инверсия зубца T во всех (кроме aVR) отведениях; низкоамплитудные зубцы Q, R, S и T в стандартных, усиленных от конечностей и левых грудных отведениях (рис. 2). Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца показало следующие результаты: расширение левого предсердия – 43 мм (норма до 36 мм); митральная регургитация I–II степени; трикуспидальная регургитация I–II степени; легочная регургитация I степени; умеренное количество жидкости в полости перикарда без угрозы тампонады (200–250 мл); клапаны не изменены, нарушенный систолической (фракция выброса 71% по Тейхольцу) и диастолической функции сердца не выявили, систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст. Холтеровское мониторирование ЭКГ значимых нарушений ритма не выявило.

Нормальные параметры систолической и диастолической функции сердца в отсутствие клапанных пороков не позволяли подтвердить диагноз застойной сердечной недостаточности. Однако обращало на себя внимание явное несоответствие клинко-аускультативной картины результатам УЗИ сердца. В частности, не дано объяснение наличию трехчленного ритма, который рассматривался как патологическое раздвоение II тона сердца, свидетельствующего о наличии стойкого разновременного закрытия клапанов легочной артерии и аорты, что маловероятно при наличии нормального давления в легочной артерии. В связи с этим принято решение о выполнении пациенту эхокардиографии (ЭхоКГ) экспертного уровня. Исследование проведено в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского и выявило следующие изменения: неравномерно утолщенные (до 8 мм) за счет выраженного фиброза и кальциноза листки перикарда вдоль задней стенки левого желудочка; неопределенно-парадоксальное движение и изгиб справа налево межжелудочковой перегородки (МЖП) за счет повышенного диастолического

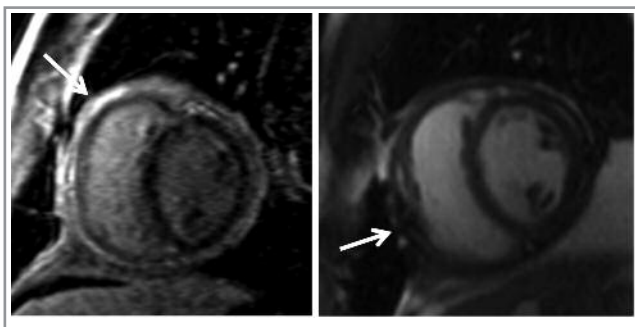


Рис. 3. МРТ сердца (16.01.2017).

Стрелками указан утолщенный перикард. В полости перикарда отмечается наличие жировой клетчатки толщиной слоя 4–5 мм.

го давления в полости правого желудочка; нижняя полая вена (НПВ) не спадается на вдохе, в просвете НПВ – выраженный эффект спонтанного эхоконтрастирования; диастолическая дисфункция правого и левого желудочков III типа; наличие жидкости в плевральных полостях (суммарно 3600 мл); давление в легочной артерии не повышено. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которая выявила утолщение наружного листка перикарда до 3–4 мм; наличие жировой клетчатки в полости перикарда; параллельное движение миокарда и перикарда; парадоксальное движение МЖП в диастолу; расширение полости правого предсердия (52 мм; рис. 3).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили верифицировать диагноз констриктивного перикардита. Сформулирован следующий клинический диагноз: констриктивный перикардит, хроническая сердечная недостаточность IIIa стадии, III функциональный класс по NYHA. Гипопротромбинемия (дефицит FVII). Консилиумом, включавшим гематологов, кардиолога и кардиохирургов, принято решение о проведении перикардэктомии при условии интраоперационной заместительной гемостатической терапии рекомбинантным VII фактором свертывания.

Оперативное лечение проведено 20.02.2017 г. в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского: субтотальная перикардэктомия. Доступ осуществлен через продольную срединную стернотомию. При ревизии обнаружено выраженное фиброзное утолщение перикарда до 6–10 мм, интимное сращение перикарда с эпикардом (рис. 4, см. на цветной вклейке). Выполнены кардиолиз и перикардэктомия правых (до уровня диафрагмального нерва, включая полые вены, правый желудочек и правое предсердие) и левых (верхушка сердца, базальные отделы левого желудочка, диафрагмальная поверхность перикарда) отделов сердца (рис. 5, см. на цветной вклейке). Гемостаз обеспечивался рекомбинантным активированным VII фактором свертывания интраоперационно и в течение всего периода заживления послеоперационной раны. Интраоперационная кровопотеря была минимальной, геморрагических осложнений в послеоперационном периоде не развилось.

После оперативного вмешательства наблюдали выраженную положительную клиническую динамику: регресс одышки и отеков, повышение толерантности к физической нагрузке. При ЭКГ через 6 нед после операции определялось восстановление положительных зубцов T в грудных отведениях. УЗИ сердца показало улучшение диастолической функции правого желудочка сердца в динамике (5 мес наблюдения), увеличение насосной функции и производительности сердца, улучшение внутрисердечного кровотока.

На момент описания данного клинического случая длительность наблюдения составляет 12 мес. Состояние и самочувствие пациента остаются стабильно удовлетворительными.

Обсуждение

Констриктивный перикардит является нечастым, но крайне тяжелым последствием хронического воспаления перикарда и при отсутствии своевременного хирургического вмешательства может иметь фатальные последствия. Установление диагноза констриктивного перикардита требует тщательного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Дифференциальная диагностика может представлять значительные трудности. В нашем случае причиной правильного направления диагностического поиска явилось несоответствие данных физического обследования пациента результатам инструментальных методов исследования, которые, казалось, исключали хроническую сердечную недостаточность. Аускультативный феномен (трехчленный ритм), как стало ясно позже, объяснялся наличием перикард-тона, вызванного колебанием плотного перикарда в диастолу.

Отдельным вопросом, который зачастую остается без ответа, является определение этиологии констриктивного перикардита. Наиболее распространенные причины развития констрикции сердца, включая туберкулезный процесс, у нашего пациента не имели подтверждения.

В нашем случае развитие констриктивного перикардита, манифестировавшего генерализованным отечным синдромом, послужило основанием для обследования, которое в свою очередь выявило редчайшую патологию свертывающей системы крови – дефицит VII фактора свертывания, вероятно, наследственного характера. Коагулопатия у 34-летнего больного не имела клинических проявлений, однако при гистологическом исследовании биоптата легкого, полученного при диагностической торакотомии, выявили очевидные признаки латентного геморрагического синдрома – очаги кровоизлияний и гемосидероза. Учитывая наличие морфологических признаков латентного геморрагического синдрома в биоптате легкого, весьма вероятной представляется возможность кровоизлияний в полость перикарда, приведших в итоге к сращению перикардиальных листков. Фактором, спровоцировавшим геморрагический синдром у нашего пациента с дефицитом VII фактора свертывания, могла явиться интенсивная физическая нагрузка во время подготовки к забегу на марафонскую дистанцию.

Анализ данных литературы выявил лишь один случай констриктивного перикардита у больного с наследственной коагулопатией – гемофилией А. Достоверно установить этиологический фактор, приведший к развитию констрикции сердца, авторам статьи не удалось. Выполнение перикардэктомии рассматривалось, однако из-за отказа пациента от операции проводилась только консервативная терапия, приведшая к стабилизации состояния пациента [6].

Заключение

Наш опыт показал, что перикардэктомия может быть проведена при констриктивном перикардите у пациентов с наследственной патологией плазменного гемостаза при условии обеспечения адекватной заместительной гемостатической терапии.

У пациентов с асимптомным течением коагулопатий, очевидно, может наблюдаться скрытый геморраги-

ческий синдром, спровоцированный инфекционными заболеваниями, интенсивной физической нагрузкой и другими причинами, что может служить обоснованием дополнительных показаний к назначению профилак-

тической заместительной терапии факторами свертывания крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гиляревский С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации и клиническом опыте. М.: Медиа Сфера, 2004; 132 с. [Giljarevskij SR. Diagnosis and treatment of pericardial diseases: modern approaches based on evidence-based medicine and clinical experience. M.: Media Sfera, 2004; 132 s. (In Russ.)].
2. Герке А.А. Заболевания околосердечной сумки и их лечение. М.: Медгиз, 1950; 200. [Gerke AA. Diseases of the pericardium and their treatment. M.: Medgiz, 1950; 200. (In Russ.)].
3. Гогин Е.Е., Тюрин В.П. Перикардиты. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней. М.: Медицина, 2003; т. 1: 496-534. [Gogin EE, Tjurin VP. Pericarditis. Differential diagnosis and treatment of internal diseases. M.: Medicina, 2003; t. 1: 496-534. (In Russ.)].
4. Беленков Ю.Н., Оганова Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2010; 932-937. [Belenkov UN, Oganova RG. Cardiology: national guideline. M.: Gjeotar-Media, 2010; 932-937. (In Russ.)].
5. Зозуля Н.И., Свирип П.В., под ред. Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению редких коагулопатий: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. 2014. [Zozulja NI, Svirin PV, pod red. Savchenko VG. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of rare coagulopathies: hereditary deficiency of coagulation factors II, VII, X. 2014. (In Russ.)].
6. Demiralp E, Ulusoy RE, Kirilmaz A, Cebeci BS, Kucukarslan N, Ozmen N, Aparci M. Comorbidity of constrictive pericarditis and hemophilia A. *Med Princ Pract*. 2006; 15(3):228-31. doi: 10.1159/000092187

Поступила 16.03.2018