

Ребенок с геморрагическим синдромом



Рис. 1. Кровянистые выделения из области уздечки языка



Рис. 2. Экхимоз на коже передней поверхности грудной клетки

Три дня назад у полуторамесячной девочки появились обильные кровянистые выделения из уздечки языка, которые, несмотря на местную обработку полости рта, продолжались. Два дня назад стул приобрел темную окраску. Перинатальный анамнез не отягощен. Девочка от домашних родов, педиатром не наблюдалась.

При осмотре: рост 55 см (50-й перцентиль), вес 3650 г (3-й перцентиль), кожа бледная, два экхимоза на груди и спине 1,5–2 см в диаметре, обильные кровянистые выделения из уздечки языка (рис. 1, 2), селезенка не пальпируется, печень +0,5 см из-под края реберной дуги.

В клиническом анализе крови: лейкоциты $13,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,96 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 122 г/л, тромбоциты $636 \times 10^9/\text{л}$.

Коагулограмма: протромбиновое время (ПТВ) > 240 с (норма < 13,1 с), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 128 с (норма < 37,1 с), фибриноген 3 г/л, D-димер 0,23 мкг/мл, фактор Виллебранда 157%, фактор IX 2% (норма 60–150).

Биохимический анализ крови: трансаминазы, общий белок, альбумин — в норме. Время кровотечения — в норме, время свертывания — значительно удлинено. Отмечалось кровотечение из места венепункции в течение 30 мин.

Вероятный диагноз?

1. Тромбастения Гланцманна.
2. Болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).
3. Коагулопатия, связанная с дефицитом витамина К.
4. Наследственная болезнь Виллебранда.
5. Гемофилия В.

Правильный ответ: 3. Коагулопатия, связанная с дефицитом витамина К.

В целом такие проявления, как петехии, пурпура, кровотечения из слизистых оболочек и носовые кровотечения, более характерны для патологии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а обширные кровотечения в мышцы, полости, суставы — для нарушений реакций плазмы. Однако, все болезни, перечисленные среди вариантов ответа, могут дебютировать в грудном возрасте в виде экхимозов, длительных кровотечений из мест венепункции и слизистых оболочек. Ниже представлены те отличительные особенности, которые позволяют предположить правильный диагноз.

Тромбастения Гланцманна и болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) относятся к патологии тромбоцитарного компонента гемостаза. При этом нарушена агрегация тромбоцитов (время кровотечения удлинено), а коагуляционные тесты (АЧТВ, ПТВ) и уровень факторов свертывания — в норме в отличие от результатов исследований у нашей пациентки. В случае тромбастении Гланцманна — редкого генетического нарушения, при котором на тромбоцитах отмечается количественный или качественный дефицит рецептора фибриногена GPIIb-IIIa (его другое название — интегрин $\alpha IIb\beta 3$), — количество и размер тромбоцитов не изменены [1]. Однако, функция тромбоцитов нарушается: лабораторно отмечается снижение агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, адреналином и коллагеном, при этом ответ на ристомидин — в норме (у нашей пациентки углубленного исследования функции тромбоцитов не проводилось, так как было выявлено нарушение плазменного звена гемостаза, что послужило ключом к другому диагнозу). Тромбастения Гланцманна дебютирует в первые месяцы жизни в виде петехий, экхимозов и кровотечений из слизистых оболочек.

Обязательным признаком болезни Верльгофа (или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) является тромбоцитопения, которой не наблюдается у нашей пациентки. Тромбоцитопения при этом связана с образованием антител к антигенам тромбоцитов (чаще всего к GPIIb-IIIa, GPIb-V-IX), что ведет к секвестрации тромбоцитов в селезенке и их фагоцитозу макрофагами [2]. Активации мегакариоцитарного ростка в костном мозге оказывается недостаточно для компенсации количества тромбоцитов. В большинстве случаев острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура протекает легко — в виде петехий и экхимозов — и проходит самостоятельно, однако описаны случаи внутричерепных кровоизлияний при снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9 / \text{л}$, что случается в 0,5–1% случаев [2].

Болезнь Виллебранда — частая наследственная геморрагическая патология, связанная с дефицитом или дисфункцией белка, который называется фактором Виллебранда. Он участвует в первичном сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, опосредуя адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам (к коллагену) и последующую агрегацию тромбоцитов. Другая важная функция фактора Виллебранда — связывание свободного фактора VIII и его защита от протеолитической дегградации системой протеин С – протеин S, то есть участие и во вторичном плазменном гемостазе [3]. Поскольку гликопротеин плазмы крови участвует в адгезии и агрегации тромбоцитов, при его дефиците или нарушении функции удлиняется время кровотечения. Протромбиновое время должно быть в норме, так как этот тест отражает работу внешнего каскада свертывания крови, то есть функцию фактора VII, а также факторов X, V и протромбина. Взаимодействие этих факторов при болезни Виллебранда не нарушено. АЧТВ, напротив, показывает эффективность работы внутреннего каскада свертывания крови, то есть факторов XI, IX, VIII, а также факторов X, V и протромбина. Так как фактор Виллебранда необходим для защиты фактора VIII от преждевременного разрушения, при наследственном заболевании крови возникает дефицит фактора VIII и может удлиняться АЧТВ [3]. У нашей пациентки мы видим удлинение и ПТВ, и АЧТВ, а время кровотечения и уровень фактора Виллебранда — в норме. Такие показатели противоречат диагнозу болезни Виллебранда.

Гемофилия В — коагулопатия, связанная с дефицитом фактора IX. Эта болезнь сцеплена с полом и может развиваться только у мальчиков. При гемофилии В внешний каскад свертывания крови не нарушен, и значение ПТВ должно быть в пределах нормы. Вследствие дефицита фактора IX страдает внутренний путь свертывания крови, и АЧТВ удлиняется. Время кровотечения и количество тромбоцитов не изменяются. Клинические проявления гемофилии В в грудном возрасте — это длительные кровотечения и гематомы после травм, хирургических вмешательств; кровотечения из пупочной ранки; внутричерепные кровоизлияния [4]. Несмотря на значительное снижение фактора IX у нашей пациентки, гемофилии В у нее быть не может.

У девочки в представленном клиническом примере — поздняя форма коагулопатии, связанной с дефицитом витамина К. Предпосылками к диагнозу являются анамнестические данные, а именно отсутствие профилактики дефицита витамина К (ребенок родился дома и педиатром не наблюдался) и грудное вскармливание. У пациентки отмечались кровоточивость слизистых оболочек и спонтанные экхимозы, что очень характерно для этой патологии. Лабораторные показатели также говорят в пользу данного диагноза. При дефиците витамина К нарушается карбоксилирование глутаминовых остатков ряда факторов свертывания крови, что необходимо для их функционирования. К витамину К-зависимым относятся факторы II, VII, IX и X, протеин С и протеин S. Вследствие этого нарушается работа как внутреннего, так и внешнего каскада свертывания крови, и удлиняются как ПТВ, так и АЧТВ. Тромбоцитарное звено гемостаза не страдает [5].

Ранняя форма коагулопатии, связанная с дефицитом витамина К, возникает в течение первых 24 ч после рождения, классическая — в течение первой недели после рождения, поздняя — у детей в возрасте 2 нед – 6 мес. К раз-

виту поздней формы предрасполагают грудное вскармливание, патология печени и синдром мальабсорбции. У детей на грудном вскармливании, не получивших профилактики дефицита витамина К при рождении, частота коагулопатий, связанных с дефицитом витамина К, составляет 4,4–7,2 на 100 000 [5]. Так как физиологическая потребность в витамине К составляет 1 мкг/кг в сут, младенцам в возрасте до 1 года требуется 5–10 мкг/сут, при этом в грудном молоке содержится не более 1–4 мкг/л противогеморрагического биологически активного соединения. Кроме того, витамин К в недостаточном количестве проходит через плаценту, что также предрасполагает детей первых месяцев жизни к дефициту этого вещества. Естественным источником витамина К₁ (филлохинона) являются зеленые листовые овощи, зелень (капуста, петрушка, шпинат), некоторые бобовые и растительные масла (рапсовое, оливковое), а витамина К₂ (менахинона) — деятельность бактерий желудочно-кишечного тракта и печень животных [6].

Помимо таких проявлений поздней формы коагулопатии, связанной с дефицитом витамина К, как кровоточивость слизистых оболочек, желудочно-кишечные кровоизлияния и экхимозы, в 50% случаев развиваются внутримозговые кровоизлияния, и летальность составляет до 20% [5–7]. Лечение заключается во внутримышечном однократном введении 1–3 мг витамина К, в тяжелых случаях может потребоваться переливание свежзамороженной плазмы в дозе 10–20 мл/кг.

Профилактика дефицита витамина К нужна всем детям. Существуют несколько схем профилактики [5]:

- 1 мг витамина К внутримышечно при рождении (дальнейший прием не требуется);
- 1 мг витамина К *per os* при рождении, а далее — в случае грудного вскармливания — 1 мг 1 раз в нед внутрь до возраста 12 нед или 2 мг в возрасте 1 и 4 нед.

Стандартные схемы профилактики дефицита витамина К могут быть неэффективны, если у ребенка имеется патология печени или синдром мальабсорбции (особенно это касается схем с приемом витамина К внутрь) [5–8].

Следует помнить, что терапия синтетическим аналогом витамина К менадиолом, или витамином К₃, может ассоциироваться с развитием гемолитической анемии, непрямой гипербилирубинемии и ядерной желтухи [5].

Итак, если у ребенка отмечаются спонтанные кровотечения, экхимозы, внутримозговые кровоизлияния, лабораторно отмечаются удлиненные ПТВ и АЧТВ при нормальном (или повышенном) количестве тромбоцитов, при этом его возраст составляет менее 6 мес, и он не получал витамин К профилактически, наиболее вероятный диагноз — коагулопатия, связанная с дефицитом витамина К [5–8]. Подтверждением диагноза служит быстрая (в течение нескольких часов) нормализация показателей коагулограммы после парентерального введения 1 мг витамина К. У нашей пациентки после введения витамина К кровянистые выделения из области уздечки языка прекратились через 2 ч, через 12 ч все показатели коагулограммы нормализовались. Неврологических нарушений не отмечалось. По лабораторным данным, у ребенка не было признаков патологии печени и изменений стула, которые могли свидетельствовать о мальабсорбции. В дальнейшем прибавка в весе нормализовалась.

Нужно помнить, что «безобидная» кровоточивость кожи и слизистых оболочек при дефиците витамина К может быть предвестником внутримозговых кровоизлияний, поэтому необходимы безотлагательная диагностика и лечение.

Ю. С. Лашкова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nurden A.T. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Apr 6; 1: 10.
2. Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1997 May 24; 349 (9064): 1531–6.
3. Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S., Will A., Tait R.C., Goodeve A., Millar C.M., Keeling D.M. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov; 167 (4): 453–65.
4. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Bonfanti C. Haemophilia B: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Oct; 13 (14): 2053–63.
5. Van Winckel M., De Bruyne R., van De Velde S., van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr.* 2009 Feb; 168 (2): 127–34.
6. Shearer M.J., Fu X., Booth S.L. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1; 3 (2): 182–95.
7. Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009 Mar; 23 (2): 49–59.
8. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4: CD002776.