

Е.Л. Кривошеина¹, О.Ю. Кулова², И.А. Ревенко³

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Кафедра поликлинической педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

²ГБУЗ «Клиническая детская больница № 2», Тверь

³ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь

В статье представлено клиническое наблюдение внутричерепной геморрагии у пациентки 12 лет с сочетанной патологией (комбинированный порок сердца с коарктацией аорты, синдром Шерешевского–Тернера, аутистическое расстройство, обширное многоузловое образование печени), развитию которой способствовали нарушения гемостаза в виде гипокоагуляции, эндотелиальной дисфункции, нарастающей тромбоцитопении.

Ключевые слова: нарушения гемостаза, гипокоагуляция, нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена, эндотелиоз, хронические заболевания печени, дети.

HEMOSTATIC DISORDERS IN CHRONIC LIVER DISEASES IN CHILDREN (CLINICAL OBSERVATION)

Ye.L. Krivosheina¹, O.Yu. Kulova², I.A. Revenko³

¹Tver State Medical University

²Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Tver

³Tver Children's Regional Clinical Hospital

The article presents a clinical observation of intracranial hemorrhage in a 12-year-old patient with multiple pathology (combined heart disease with aortic coarctation, Shereshevsky–Turner syndrome, autistic disorder, extensive multinodular liver formation), the development of which was facilitated by hemostatic disorders in the form of hypocoagulation, endothelial dysfunction and increasing thrombocytopenia.

Key words: hemostatic disorders, hypocoagulation, vascular-platelet component disorder, endotheliosis, chronic liver disease, children.

Введение

Печень выполняет множество функций, в числе которых важное место принадлежит обеспечению системы гемостаза. Она участвует в синтезе большинства коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза. У больных с тяжелой формой патологии печени происходит разбалансировка в системе про- и антикоагулянтов, что повышает склонность к кровотечениям (не только из-за гипокоагуляции, но и вследствие гемодинамических изменений, приводящих в дальнейшем к портальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции). Относительная недостаточность про- или антикоагулянтных компонентов гемостаза может в зависимости от преобладания таких факторов риска, как портальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция, спровоцировать либо кровотечение, либо тромбоз. Большинство процессов в системе гемостаза являются витамин-К-зависимыми, среди них VII фактор – наиболее чувствительный маркер печеночного повреждения, что связано с его коротким временем полужизни. Его единственная функция в системе свертывания крови – индукция вторичного гемостаза.

Среди основных патогенетических механизмов нарушения гемостаза при поражениях печени вы-

деляют: 1) нарушение белковосинтетической функции печени; 2) повреждение сосудистого эндотелия; 3) тромбоцитопению как проявление синдрома гиперспленизма, измененного метаболизма тромбопоэтина и наличия антитромбоцитарных антител. Возможен гиперфибринолиз, повышающий риск кровотечения, и дисфибриногенемия. Пересматривается утверждение, что коагулопатия у пациентов с ХЗП в основном сопровождается кровотечениями (хотя пациенты с конечной стадией цирроза печени имеют симптомы геморрагий, главным образом, в желудочно-кишечный тракт).

Среди активных функций сосудов в системе гемостаза наиболее важную роль играет эндотелий сосудов. Эндотелиальная дисфункция – основной компонент повышенного сосудистого тонуса при циррозе печени, ангиогенез способствует увеличению концентрации фактора Виллебранда (вырабатываемый сосудистой стенкой) и у пациентов с ХЗП увеличен уровень фактора VIII, поэтому возрастает риск артериального и венозного тромбозов. Тесты на протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) полезны для определения врожденных или варфарин-индуцированных факторов, но не для исследования приобретенных дефицитов про- и антикоагулянтов.

Разрабатываются эффективные маркеры состояния системы гемостаза и риска развития кровотечений и/или тромбоза у пациентов с ХЗП [1].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) составляет 10–20% случаев хронических заболеваний гепатобилиарной системы у детей. У всех детей с АИГ определяются признаки дисфункции эндотелия (ее маркеры – эндотелин-1 и фактор Виллебранда) и повышение агрегационной активности тромбоцитов; у 3/4 детей выявлены признаки фиброза печени, в качестве осложнений возможны гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода. В детском возрасте характерно агрессивное течение АИГ – цирроз печени развивается у 36–78% пациентов. Нарушения эндотелиального и тромбоцитарного звена системы гемостаза коррелируют с тяжестью патологического процесса. При нормальной функции эндотелия баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации, ингибиции ангиогенеза, антитромботического, противовоспалительного и антиоксидантного эффектов. При нарушении функции эндотелия избыточный синтез прокоагулянтов эндотелина-1 и фактора Виллебранда способствует вазоконстрикции, ишемии, некрозу, поддержанию воспаления. Увеличение фактора Виллебранда усиливает адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, тромбообразование в сосудистом русле и нарушает трофику и функцию печени [2].

Гепатоцит является местом синтеза витамин-К-зависимых факторов (II, VII, IX, X), а также витамин-К-независимых факторов свертывания (I, V, XI). Некроз печеночных клеток быстро приводит к снижению уровня факторов свертывания за счет нарушения белковосинтезирующей функции печени и дефицита витамина К (при ахолии его всасывание недостаточно). В коагулограмме регистрируются признаки гипокоагуляции – удлинение АЧТВ и ПТВ. При диффузных заболеваниях печени, при крупных (более 5 см) и гигантских образованиях в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у детей отмечается умеренная тромбоцитопения и компенсаторная вторичная дисфункция тромбоцитов с возрастанием их агрегационной и адгезивной способности, а также появление эндотелиоза на фоне умеренной депрессии фибринолиза [3]. У детей с гемангиомами печени возможно сдавление опухолью желчных протоков, провоцирующее холестаза, в свою очередь ухудшающий метаболизм витамин-К-зависимых факторов свертывания [4].

Больным с большими и гигантскими размерами образований печени при наличии функциональных нарушений гепатоцитов и состояния гемостаза требуется их коррекция. Им показано назначение комплекса витаминов (А, Е, В, С, РР, К), улучшающих функциональное состояние печени, глутаминовой кислоты. В терапию включают гепатопротекторы с антиоксидантным действием. При нарушениях гемостаза назначают трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), проводят гепаринотерапию в течение 5–10 дней для ликвидации угрозы развития

ДВС-синдрома. Для коррекции изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, проявляющихся гиперагрегацией тромбоцитов и эндотелиозом, применяют дезагреганты (дипиридабол, пентоксифиллин, никотиновая кислота) с целью снижения эндотелиоза – эндотелон. Использование медикаментозной профилактики нарушений системы гемостаза у детей при поражении печени позволит снизить риск возникновения кровотечений и тромбообразования с развитием ДВС-синдрома [3].

Клиническое наблюдение

В Центр детской неврологии и медицинской реабилитации ГБУЗ ТО КДБ № 2 г. Твери 11.05.2019 г. экстренно госпитализирована больная К. 12 лет, диагноз: нарушение мозгового кровообращения. Из анамнеза известно, что пациентка родилась в срок, с низкими массо-ростовыми показателями, в 3 месяца диагностирован синдром Шерешевского-Тернера, и эндокринологом назначена заместительная терапия соматотропином, наблюдалась неврологом и психиатром по поводу синдрома детского аутизма. С октября 2018 г. прихрамывала на правую ногу, усилились явления аутоагрессии. В апреле 2019 г. инфекционистом заподозрен гепатит. Ночью 11.05.2019 г. развилось двигательное беспокойство, упала с кровати, было непроизвольное мочеиспускание, дважды рвота. Появилась асимметрия правой половины лица, слабость в правой руке и ноге. При поступлении состояние тяжелое: двигательно расторможена, не говорит, словесные указания не выполняет. Смыкание правого глаза неполное, носогубная складка сглажена. Тонус и сила мышц снижены, большие справа. Рефлексы с сухожилий конечностей оживлены, S < D, брюшные рефлексы низкие. Ходит с поддержкой, при ходьбе атаксия, подволакивает правую ногу. Объем движений в правой руке снижен. Осанка нарушена по сколиотическому типу в груднопоясничном отделе позвоночника. КТ головного мозга 12.05.2019: острое внутримозговое кровоизлияние в левой гемисфере. Электроэнцефалография: постоянные разряды специфической эпиактивности, тенденция к вторичной генерализации. Кардиолог: артериальная гипертензия, врожденный порок сердца. Гематолог отметил наличие геморрагического инсульта и экхимозов на нижних конечностях (больше справа); $PLT 260 \times 10^9/л$; в коагулограмме снижение протромбина по Квику до 63% (13.05.2019 и 17.05.2019) с удлинением тромбинового времени; биохимические признаки нарушения функций печени: незначительное увеличение общего билирубина (прямой > 50%), повышение трансаминаз до 3,5–4 норм, щелочной фосфатазы > 3 норм, γ -глутамилтрансферазы > 5 норм, гипопротейнемия 56,7 г/л и снижение фибриногена (1,7–1,19 г/л), указав причиной коагулопатии, осложненной внутричерепной геморрагией, поражение печени с нарушением белковосинтетической функции (синтеза К-зависимых факторов свертывания и противосвертывающей системы). Назначен викасол внутрь. Получала в/в: 11 дней дицинон,

дексаметазон, комплекс витаминов, ноотроп, сернокислую магнезию, мексидол в первые дни, лазикс; пероральную гипотензивную терапию, гепатопротекторы, нейроролеттик и противосудорожный препарат. В тестах 20.05.2019 гиперкоагуляция по АЧТВ, активация фибринолиза. Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости (21.05.2019) выявило обширное объемное образование печени (пальпаторно печень и селезенка не увеличены). Пациентка переведена на онкологическое койки ДОКБ г. Твери 22.05.2019; викасол отменен.

В гемограмме: Hb 135 г/л, L $6,5 \times 10^9$ /л, PLT 205×10^9 /л со снижением до 180×10^9 /л. Результаты исследования крови на гепатиты и онкомаркеры отрицательные. По данным ЭКГ, диффузно снижены процессы реполяризации в миокарде. ЭХО-КГ: врожденный порок сердца (стеноз аорты, недостаточность клапана аорты, полный перерыв нисходящего отдела аорты, коллатеральный тип кровообращения, дилатация корня аорты). Гипертрофия миокарда обоих желудочков. Признаки легочной гипертензии. Компьютерная томография головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости (24.05.2019): картина ОНМК по геморрагическому типу в левой гемисфере в стадии разрешения; объемного образования печени, портальной гипертензии; кисты правой почки, коарктации аорты (печень увеличена. Субтотально в правой доле определяется многоузловое образование, неоднородной структуры, с неровными четкими контурами, слабо накапливающее контрастное вещество. Аналогичное гиподенсивное образование визуализируется в левой доле ($45 \times 26 \times 45$ мм). Воротная и селезеночная вены расширены. В нижнем сегменте правой почки киста 18×12 мм). В лаборатории Морозовской ДГКБ (г. Москва) 04.06.2019 в плазме крови выявлено увеличение содержания фактора VIII; фактора Виллебранда и гиперкоагуляция по МНО, подтверждающие наличие эндотелиоза, о чем свидетельствует также локальный характер кожных геморрагий.

Для выработки дальнейшей тактики ведения ребенка 10.06.19 был проведен телемедицинский консилиум в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева Минздрава России: ребенок с сочетанной патологией (комбинированный порок сердца с коарктацией аорты, синдром Шерешевского–Тернера, аутистическое расстройство), на фоне которой диагностировано объемное образование печени, требующее верификации. Рекомендовано проведение МРТ с примовистом под седацией в условиях НМИЦ ДГОИ, по результатам которого будет определена необходимость проведения биопсии образования. Возможна оперативная коррекция коарктации аорты на базе учреждений г. Москвы.

Заключение

По-видимому, у пациентки преобладало нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемоста-

за (эндотелиальная дисфункция, снижение числа тромбоцитов). Гипокоагуляция на фоне портальной гипертензии и снижения факторов протромбинового комплекса была умеренной и купирована приемом препарата витамина К в течение нескольких дней, гипофибриногенемия определялась эпизодически. Среди множества причин инсультов у детей в числе наиболее частых этиологических факторов называют и имевшиеся у пациентки – патология сосудов (аневризмы, аплазии и др.) и метаболические нарушения (в частности, обусловленные гигантскими размерами поражения печени).

Литература/References

1. Батырова, А.С. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы) / А.С. Батырова, М.И. Баканов, А.Н. Сурков. – Текст: непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 8. – С. 40–44.

Batyrova, A.S. Sovremennye predstavlenija o sisteme gemostaza pri hronicheskikh zabolevanijah pecheni (obzor literatury) / A.S. Batyrova, M.I. Bakanov, A.N. Surkov. – Tekst: neposredstvennyj // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2015. – T. 60. – № 8. – S. 40–44.

2. Коновалова, Е.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушение тромбоцитарного гемостаза при развитии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом / Е.Ю. Коновалова, А.Е. Лаврова, М.В. Преснякова. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26. – № 4. – С. 500–510.

Konovalovala, E. Ju. Disfunkcija jendotelija i narushenie trombocitarnogo gemostaza pri razvitii fibroza pecheni u detej s autoimmunnym gepatitom / E. Ju. Konovalovala, A.E. Lavrova, M.V. Presnjakova. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. – 2018. – T. 26. – № 4. – S. 500–510.

3. Дударев, В.А. Нарушения в системе гемостаза при кистозно-очаговых поражениях печени у детей и пути медикаментозной коррекции / В.А. Дударев, И.В. Киргизов, Ш.Р. Джабборов, И.А. Шишкин. – Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6. – № 3. – С. 139–142.

Dudarev, V.A. Narushenija v sisteme gemostaza pri kistozno-ochagovyh porazhenijah pecheni u detej i puti medikamentoznoj korrekcii / V.A. Dudarev, I.V. Kirgizov, Sh.R. Dzhabborov, I.A. Shishkin. – Tekst: neposredstvennyj // Pediatricheskaja farmakologija. – 2009. – T. 6. – № 3. – S. 139–142.

4. Петров, Е.И. Изменения системы гемостаза у детей с гемангиомами печени / Е.И. Петров, И.В. Киргизов, Ю.А. Поляев, В.А. Дударев. – Текст: непосредственный // Детская хирургия. – 2012. – № 3. – С. 42–44.

Petrov, E.I. Izmenenija sistemy gemostaza u detej s gemangiomami pecheni / E.I. Petrov, I.V. Kirgizov, Ju.A. Poljaev, V.A. Dudarev. – Tekst: neposredstvennyj // Detskaja hirurgija. – 2012. – № 3. – S. 42–44.

Кривошеина Елена Леонидовна (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-906-552-75-73; e-mail: elk1941@yandex.ru.