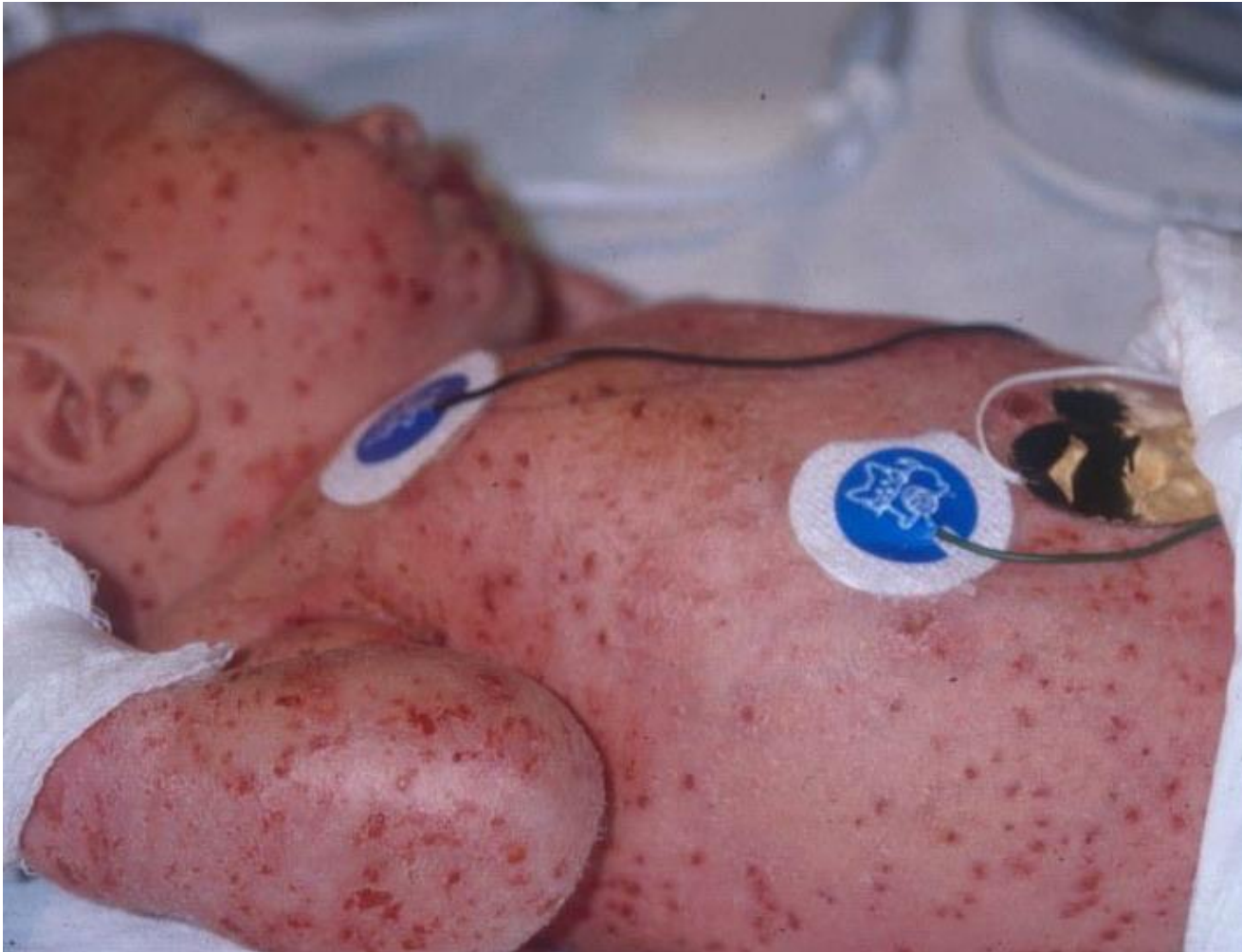


Тромбоцитопенії, тромбоцитопатії у новонароджених. Діагностика, клініка, лікування



Виділяють первинні, що зустрічаються у клінічно здорових дітей, і вторинні (симптоматичні) геморагічні розлади

Первинні геморагічні розлади:

- геморагічна хвороба новонароджених;
- спадкові коагулопатії (гемофілія, афібриногенемії та ін);
- тромбоцитопенічна пурпура (вроджені - аллоїмунних і трансїмунная; спадкові - синдром Віскотта-Олдріча, гіпо-чи аплазія мегакаріоцитарного паростка і ін);
- тромбоцитопатії (вроджені, медикаментозні, що розвиваються при лікуванні матері в останні дні вагітності саліцилатами та іншими тромбоцитарними інгібіторами при наявності у матері і дитини спадкової тромбоцитопатії).

- Вторинні геморагічні розлади:
- декомпенсований ДВС-синдром;
- тромбоцитопенічна геморагічний синдром;
- коагулопатіческіе геморагічний синдром при інфекціях і гепатитах;
- вітамін-К-дефіцитний геморагічний синдром при механічних жовтяниці;
- медикаментозний тромбоцитопатіческій синдром.

Геморагічна хвороба новонароджених (ГрБН)

Розрізняють ранню (в перші 24 год життя), класичну (1-5-й дні життя) і пізню (2-8-й тиждень життя, рідше до 6 міс.) ГрБН. Всі три форми обумовлені дефіцитом вітаміну К. В даний час в зарубіжних посібниках замість ГрБН використовують термін вітамін-К-зависимий геморагічний синдром.

При нестачі вітаміну К в печінці утворюються неактивні акарбоксі-П, VII, IX і X-фактори (Protein induced by vitamin K-absence - PIVKA), які не здатні зв'язувати Ca^{++} і повноцінно брати участь у згортанні крові. Використовуючи різні методики визначення PIVKA в пуповинної крові, різні автори отримали суперечливі результати, але чим більш чутливий метод визначення, тим вище частота виявлення PIVKA навіть у зовні здорових доношених новонароджених.

В організм людини вітамін К поступає у вигляді філлохінон (2-метил, 1,3-гніт-14-нафтохінон) - вітаміну К міститься в рослинній їжі. Мінімальна добова потреба у вітаміні Кі - 2 мкг / кг. Крім того, мікрофлора кишечника синтезує менахінон - вітамін К₂, але у дорослих він мінімально або взагалі не всмоктується з кишечника, тоді як у немовлят всмоктується і є важливим джерелом вітаміну К для організму. Тому у новонароджених і грудних дітей діарея, прийом антибіотиків широкого спектру дії, особливо цефалоспоринів III покоління, що пригнічують мікрофлору кишечника, може викликати дефіцит вітаміну К і геморагії. У молозиві та жіночому молоці вітаміну К! міститься в середньому 2 мкг / л, тоді як в коров'ячому - в середньому 5 мкг / л. Наведені цифри показують, що жіноче молоко не може забезпечити потреби новонародженого у вітаміні К, і необхідний його синтез кишковою мікрофлорою.

Однак становлення мікрофлори кишечника протягом першого тижня життя відбувається поступово, і в перші дні життя синтез нею вітаміну К недостатньо активний. З іншого боку, ще в 50-х роках минулого століття було встановлено, що ГрБН розвивається частіше у дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, ніж на штучному.

Парентерально введений вітамін К! в дозі 1 мг вже через кілька годин призводить до різкого підвищення рівня вітамін К-залежних факторів згортання крові. Вітамін До призначений всередину, створює концентрації К [в крові в десятки - сотні разів менші, але саме основне - у некот-яких дітей він дуже погано всмоктується, тобто ефект його непередбачуваний.

Вже в 50-х роках ХХ століття було показано, що ацетилсаліцилова кислота, одержувана матір'ю безпосередньо до пологів, може викликати кровоточивість у новонародженого. Таким же ефектом володіє індометацин. Загальновизнано, що цей ефект обумовлений інгібуючим впливом ацетилсаліцилової кислоти на функціональну активність тромбоцитів плода. Негативна дія інших тромбоцитарних інгібіторів (див. нижче), що призначаються матері, на тромбоцити плода не настільки очевидно. Проте якщо дитина має спадкову тромбоцитопатію (а таких осіб в популяції 5%) чи матері або хворій дитині одночасно призначено більше трьох тромбоцитарних інгібіторів, то реальна і дуже висока можливість розвитку геморагічного синдрому у дитини, в тому числі і в першу добу життя, тобто ранньої ГрБН.

Клінічна картина

Рання ГрБН може початися ще внутрішньоутробно, і у дитини вже при народженні виявляють внутрішньочерепні крововиливи при ультразвуковому дослідженні мозку, кефалгематому, шкірні геморагії, кровотечі з пупка. Така можливість доведена багатьма педіатрами. Звичайно, у переході К-вітамінодефіцита в геморагічний синдром провокують роль відіграють важка асфіксія, родовий травматизм. Шкірний геморагічний синдром особливо вираженим може бути в підлягає частини (сідниці, крововиливу під апоневроз та ін), на місці накладення електродів при моніторного спостереження. Як прояв ранньої ГрБН можливі і легеневі кровотечі, крововиливи в органи черевної порожнини (особливо часто печінку, селезінку, наднирники), мелена.

Класична ГрБН. У дитини, що знаходиться на природному вигодовуванні, з'являються мелена і кривава блювота (гематемезис); можуть бути шкірні геморагії (екхімози, петехії), кровотечі при відпадати залишку пуповини або у хлопчиків - після обрізання крайньої плоті, носові кровотечі, кефалгематоми, крововиливу під апоневроз. У дітей з важкою гіпоксією, родовими травмами дефіцит вітаміну К може проявлятися і у вигляді внутрішньочерепних крововиливів, а також внутрішніх гематом або легеневих та інших кровотеч.

Мелена - кишкова кровотеча, діагностується з виявленням на пелюшці навколо калових мас рожевого обідка. У дітей з меленою може розвиватися гіпербілірубінемія через посиленого розпаду еритроцитів в кишечнику. Мелена може супроводжуватися і кривавою блювотою. Причина мелени - утворення невеликих виразок на слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки, у генезі яких провідну роль відіграє надлишок у новонародженого глюкокортикоїдів як результат родового стресу, ішемія шлунка та кишки. Певну роль в походженні мелени і кривавої блювоти грають підвищена кислотність шлункового соку, рефлюкс і пептичної езо-фагіт. Значення конституціонального (у тому числі і спадкового) чинника в генезі мелени неясно.

Мелен у дітей першого дня життя необхідно диференціювати з синдромом заглоченог крові матері, який спостерігається в одного з трьох дітей, у яких в перший день життя з'являється кров у калі. Для цього використовують тест Апта: кров'янисті блювотні маси або кал розводять водою і отримують рожевий розчин, що містить гемоглобін. Після центрифугування 4 мл надосадової рідини змішують з 1 мл 1% розчину гідрату окису натрію. Зміна кольору рідини (оцінка через 2 хв) на коричневий свідчить про наявність в ній гемоглобіну А, тобто материнської крові, а збереження рожевого кольору - про гемоглобіні дитини (лужно-резистентний HbF), тобто про мелену.

Пізня ГрБН

Провокуючими факторами для клінічного виявлення або навіть розвитку цієї форми дефіциту вітаміну До можуть бути діарея з мальабсорбцією жирів, що триває більше 1 тижня, атрезія желчеви-водящих шляхів, гепатит та інші види холестатичних жовтяниць, кістофіброз підшлункової залози, масивна антибіотикотерапія з використанням препаратів широкого спектру дії, дефіцит α -антитрипсину, абеталіпо-протеїнемія, целиакія.

Клінічними проявами пізньої ГрБН можуть бути внутрішньочерепні крововиливи (більш ніж у 50%), великі шкірні екхімози, внутрішньочерепні крововиливи, мелена, гематемезис, кровотечі з місць ін'єкцій. Поліпрагмазія, особливо з використанням одночасно трьох і більше тромбоцитарних інгібіторів, збільшує ризик виявлення геморагії при дефіциті вітаміну К.

Діагноз ставлять на підставі сукупності анамнестичних (наявність факторів ризику ГрБН), клінічних даних і підтверджують даними лабораторних досліджень. При ГрБН рівень протромбіну зазвичай близько 10% від рівня у дорослих або нижче, вираженість зниження інших вітамін-К-залежних факторів згортання крові може варіювати. Рівні фібриногену та інших факторів згортання крові, кількість тромбоцитів звичайно без відхилень від норми.

Лікування

Вітамін К внутрішньовенно (переважно) або внутрішньом'язово. Зазвичай протягом 4 годин після внутрішньовенного вливання вітаміну К протромбіновий і парціальний тромбопластиновий час нормалізується. Якщо клінічно і лабораторно поліпшення не відбулося, то ймовірно, у дитини не ГрБН, а або печінкова, або якась інша патологія, у тому числі спадкові коагулопатії.

Доза вводиться вітаміну К - 1 мг. У нашій країні поки що переважно призначають вікасол (вітамін К₃) - водорозчинне похідне менадну, але менш ефективне, ніж філлохинон - вітамін К. Вікасол викликає ефект не сам, а утворюються з нього в печінці філлохинон і менадион. Враховуючи те, що лише невеликий відсоток вікасолу перетворюється в філлохинон і менадион, при ГрБН його вводять двічі з інтервалом 12 год. Доношеним новонародженим призначають 5 мг вікасолу (внутрішньовенно або внутрішньом'язово), а недоношеним - 2 - 3 мг. Іноді для того щоб рівень вітаміну К-залежність мих факторів згортання крові став більшим, ніж 30% від рівня дорослих, вікасол вводять не тільки 2, але навіть 3 рази.

Місцева терапія при Мелені: 0,5% розчин натрію гідрокарбонату всередину по 1 чайній ложці 3 рази на день і розчин тромбіну в епсилон-амінокапронової кислоти також всередину по 1 чайній ложці 3 рази на день (ампулу сухого тромбіну розчиняють в 50 мл 5 % розчину епсилон-амінокапронової кислоти і додають 1 мл 0,025% розчину адроксон).

При рясній або рецидивуючому кровотечі з явищами постгеморагічної анемії внутрішньовенно переливають свіжозамороженої плазми або свіжу (не більше 2 днів консервування) кров в дозі 15 мл / кг краплинно.

Клінічна картина

Поява ознак підвищеної кровоточивості у зовні здорової дитини особливо підозріло в плані наявності спадкового дефекту системи гемостазу. Виявлення вже в перші години і добу життя масивних внутрішньочерепних крововиливів у дитини без гіпоксічних та інших перинатальних ускладнень також вимагає ґрунтовного вивчення стану системи гемостазу у хворого. Спільними проявами неону-ментальною кровоточивості при всіх видах спадкових коагулопатії можуть бути: тривалі кровотечі після обрізання крайньої плоті, з пупкової ранки, кровоточивість або сукровичні, кров'янисті виділення з неї або з місць ін'єкцій, великі кефалгематоми, гематоми в місцях ін'єкцій

При дефектах факторів протромбінового комплексу можуть бути екхімози, носові кровотечі, гематемезис. На спадковий дефект гемостазу підозрілі і повторні отримання свіжої крові при люмбальних пункціях, рецидивуюча мелена або гематемезис, особливо якщо у дитини є інші ознаки підвищеної кровоточивості. Для афіб-ріназемії типово також повільне загоєння пупкової ранки і взагалі ран з утворенням келоїдних рубців.

Тромбоцитопенії новонароджених - найбільш часто лабораторно реєстроване порушення системи гемостазу у новонароджених.

Тромбоцитопенією вважається зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові до менше 150 000 в 1 мкл.

Класифікація. По патогенезу тромбоцитопенії можуть бути наслідком підвищеного руйнування тромбоцитів, зниження їхньої продукції та змішаного генезу

Клінічна картина

- Розрізняють первинні та вторинні тромбоцитопенії. Первинні тромбоцитопенічна пурпура у клінічно здорових новонароджених (тобто у яких кровоточивість і тромбоцитопенія - єдині відхилення від норми), як правило, є імунопатологічні - трансіммунними або аллоіммунних.
- Трансіммунная тромбоцитопенічна пурпура обумовлена попаданням плоду материнських антитромбоцитарних автоантитіл

- Тромбоцитопенії новонароджених
- Підвищене споживання (руйнування) тромбоцитів /.
- Імунопатологічні:
- трансіммунніе;
- ізоіммунні.
- Вазопатії:
- великі гемангіоми (синдром Казабаха-Меррігта);
- шок (інфекційно-токсичний, гіпоксический та ін);
- синдром системної запальної відповіді (септичний, гіпоксический та ін);
- пневмопатії (СДР будь-якого генезу, аспіраційний синдром, пневмонії);
- легенева гіпертензія;
- інфекції без ССВО.
- ДВС-синдром.

- Тромбоцитопатії:
- первинні спадкові (Віскотта-Олдріча, Мея-Хеггліна, Швахма-на-Даймонда та ін);
- вторинні (ліки, гіпербілірубінемії, імунні комплекси, важкий ацидоз, генералізовані вірусні інфекції, фототерапія, тривале повне парентеральне харчування, деякі спадкові аномалії обміну речовин).
- Ізольовані та генералізовані тромбози при травмах, спадковий дефіцит тах антикоагулянтів (антитромбін III, протеїн C та ін), антифосфоліпідним синдром у матері.
- Після замінних переливань крові, плазмаферезу і гемосорбції.

- Порушення продукції тромбоцитів
- Мегакаріоїцтарная гіпоплазія (ізольована, TAR-синдром, апластична анемія, вроджений лейкоз, нейробластома, трисомії по 9, 13, 18, 21 парам хромосом).
- Зниження інтенсивності тромбоцитопоеза при:
- лікарської терапії матері (толбутамід, тіазиди і ін);
- прееклампсії та еклампсії у матері;
- екстремально низькою масою тіла при народженні;
- важкої антенатальної гіпоксії;
- холодового стресу;
- гемолітичної хвороби новонароджених;
- дефіциті синтезу тромбоцитопоетіна;
- синдромі down regulation.
- Змішаний генез /. Поліцитемії.
- Важка асфіксія на тлі внутрішньоутробної гіпоксії.
- Важкий перебіг інфекцій, сепсис.
- Тиреотоксикоз.

Зазвичай кровоточивість особливо посилюється, коли кількість тромбоцитів у периферичній крові стає меншим, ніж 25 000 - 30 000 в 1 мкл (число Франка). Клінічно типовий шкірний геморагічний синдром (петехії, екхімози), кровотечі із слизових оболонок, мелена, носові кровотечі. Крім кровоточивості, ніяких інших відхилень від норми немає. Внутрішньочерепні крововиливи можливі, але не часті. При внутрішньочерепних крововиливах зазвичай спостерігаються і крововиливи в склеру. Чим пізніше після народження з'явилася кровоточивість, тим легше протікає хвороба. Тривалість тромбоцитопенії - близько 1,5-2 міс, але після 2 тижнів. тяжкість геморагічного синдрому (при відсутності зовнішніх провокуючих факторів) різко слабшає. Трансформація трансіммунной тромбоцитопенії в ІТП дуже і дуже рідкісна (менше 5%).

- Діагноз заснований на даних анамнезу і виявлення у матері на поверхні тромбоцитів великої кількості IgG або антитромбоцитарних антитіл.
- Лікування. Родорозрешення матерів з ІТП і червоний вовчак рекомендують шляхом кесарева перетину, бо за наявності тромбоцитопенії у дитини великий ризик внутрішньочерепних крововиливів.
- Годують новонароджених донорським молоком протягом 2 тижнів., Далі прикладають до грудей під контролем кількості тромбоцитів у крові дитини.
- Найбільш успішний варіант терапії - внутрішньовенне вливання імуноглобуліну G (0,4-1 г / кг внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 5 днів), призначення преднізолону 2 мг / кг / сут. (Засіб виживання при важкій тромбоцитопенії, але курс не повинен бути тривалим - більше 1 тижня., Бо це призводить до пригнічення тромбоцитопоеза). При дуже низькій кількості тромбоцитів і внутрішньочерепному крововиливі переливають тромбоцитів.

При наявності лише шкірного геморагічного синдрому призначають епсі-лон-амінокапронову кислоту (по 0,05 г / кг 4 рази на день всередину, але треба переконатися, що у дитини немає ДВС-синдрому), кальцію пантотенат (по 0,01 г всередину 3 рази на день), етамзілат натрію (дицинон) по 0,05 г всередину 3 рази на день.

Клінічно АТП протікає важче, ніж трансімунна: шкірний геморагічний синдром дуже рясний, часто поєднується з шлунково-кишковими кровотечами, гематурією, у 10-15% хворих виявляють внутрішньочерепні крововиливи, набагато більш виражена і кровоточивість слизових оболонок. Чим пізніше після народження з'явилася кровоточивість, тим важче протікає АТП. Діагноз заснований на виявленні підвищеної кількості IgG на тромбоцитах дитини, антитромбоцитарних антитіл у сироватці крові матері, але при нормальній кількості імуноглобулінів G на її тромбоцитах, аглютинації тромбоцитів дитини сироваткою

- Лікування тяжкої кровоточивості при встановленому діагнозі - переливання тромбоцитів, отриманої з 250-300 мл крові матері, або замін-ное переливання материнської крові (звичайно, за умови сумісності по еритроцитарних антигенів), внутрішньовенне вливання імуноглобуліну G (400-500 мг / кг крапельно щоденно 3-5 днів), преднізолон (2 мг / кг / сут. 3-5 днів з відміною препарату через тиждень). Вливання тромбоцитів донора ефекту не дають.
- Лікування при неважко кровоточивості - симптоматичне; годування -2 тиж. - Донорським молоком. Вірогідність розвитку АТП у наступну дитину в сім'ї - 75%. Виразність кровоточивості у наступну дитину буде або такий же, як у першого, або більшою. Тому при високому ризику АТП у плода під контролем ультразвуку катетеризіруют пупкову вену плода і при підтвердженні діагнозу АТП вводять імуноглобулін в дозі 1 г / кг маси тіла 1 раз на тиждень у поєднанні з дексаметазоном - 3-5 мг або тромбоцити, відмиті з

