

УДК 616.151.5-053.6

Е.Л. Кривошеина¹, С.В. Трухачев², Б.Д. Капитонов², В.О. Хренов², А.А. Сучков²,
Ю.Ф. Бревдо², Е.В. Бармина², Д.Н. Розов², О.Н. Герасимова², О.С. Батенкова², Л.Ш. Корсантия²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМОЙ КОАГУЛОПАТИИ У ПОДРОСТКА

¹Кафедра педиатрии и неонатологии ФДПО, интернатуры и ординатуры
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрова России
²ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь

Представлено клиническое наблюдение жизнеугрожающей геморрагической коагулопатии у подростка на фоне приобретенного глубокого дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. В статье обсуждается сложность установления причины коагулопатии, особенности ее течения и дифференциального диагноза, способы коррекция гемостаза.

Ключевые слова: приобретенная геморрагическая витамин-К-зависимая коагулопатия, дифференциальный диагноз, коррекция гемостаза.

CLINICAL OBSERVATION OF THE ACQUIRED HEMORRHAGIC VITAMIN-K-DEPENDENT COAGULOPATHY IN TEENAGER

E.L. Krivosheina¹, S.V. Trukhachev², B.D. Kapitonov², V.O. Khrenov², A.A. Suchkov²,
Yu.F. Brevdo², E.V. Barmina², D.N. Rozov², O.N. Gerasimova², O.S. Batenkova², L. Sh. Korsantiya²

¹Tver State Medical University
²Children's regional hospital, Tver

Clinical observation of life-threatening hemorrhagic coagulopathy in a teenager on the background of the acquired severe deficiency of vitamin-K-dependent coagulation factors is presented. The article discusses the difficulty of determination of the cause of coagulopathy, features of the disease and differential diagnosis, methods of hemostasis correction.

Key words: acquired hemorrhagic vitamin-K-dependent coagulopathy, differential diagnosis, hemostasis correction.

Проявления геморрагического синдрома – одна из частых причин обращения детей к гематологу. Приобретенные нарушения системы свертывания крови наблюдаются нечасто и, как правило, обусловлены множественным дефицитом факторов свертывания. Витамин-К-зависимая коагулопатия в основном бывает приобретенной [1]. Установить причину коагулопатии часто бывает непросто, так как пациенты либо скрывают употребление препарата, либо не придают его случайному воздействию большого значения [2, 3]. По данным W. Watson и соавт., в США в 2004 г. было отмечено более 16 000 случаев отравлений родентицидами, содержащими суперварфарины (наиболее эффективные химические пестициды для борьбы с грызунами), из них 15 000 случаев у детей [4].

На территории Российской Федерации большинство современных разрешенных к применению родентицидов хронического действия являются непрямыми антикоагулянтами. Как правило, они сохраняют свои токсические свойства в течение нескольких лет и обладают резко выраженными кумулятивными свойствами даже в малых дозах. Механизм действия большинства родентицидов заключается в ингибировании витамина К, который участвует в процессе синтеза печенью факторов свертывания крови

(протромбина и факторов VII, IX и X). Блокируется также синтез двух физиологических антикоагулянтов – белков С и S. Время начала развития клинических симптомов обусловлено наличием собственных запасов витамина К, необходимых для синтеза факторов свертывания. Постепенное прекращение синтеза собственного витамина К приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома. Антикоагулянты второго поколения – суперварфарины (родентицид бродифакум – один из самых распространенных суперварфаринов) – накапливаются в печени и почках после их употребления. С учетом сильно выраженного кумулятивного действия и кожно-резорбтивной токсичности они относятся к первому классу опасности (чрезвычайно опасные соединения). Готовые приманки на основе бродифакума при однократном пероральном и дермальном воздействии оказывают слабовыраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, не раздражают кожу, не вызывают сенсibilизации и относятся к четвертому классу опасности (малоопасные соединения). Но из-за выраженного кумулятивного действия их относят ко второму классу опасности (опасные соединения) [2]. Даже одна доза суперварфаринов может вызвать отравление с тяжелыми и сохраняющимися долгое время последствиями [5].

Коагулопатию, обусловленную дефицитом витамина К, может вызвать 1 мг суперварфарина, который в 100 раз сильнее, чем варфарин. Увеличение активности приводит к развитию длительной коагулопатии продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев.

С готовыми приманками работают лица, производящие дератизацию, и отравление может произойти только при длительном воздействии препарата (с учетом его кумулятивного действия и периода полувыведения в окружающей среде, составляющего 157 дней) [6]. Для распознавания ядовитых приманок их окрашивают в различные цвета. Во избежание случайного отравления людей (суперварфарин не имеет вкуса и запаха) в приманки с антикоагулянтами второго поколения добавляют горечь. В большинстве описанных случаев пациенты находились в контакте с родентицидами, применяемыми в домашних условиях.

В случае нарушения мер предосторожности при использовании родентицидов возможно развитие отравления, признаками которого являются геморрагический синдром (геморрагии на коже, носовые кровотечения, стул с примесью крови или «мелена»), гематурия, кровохарканье), слабость, бледность, одышка, анорексия, рвота, синкопе, боль в животе [5]. Диагностика индуцированной суперварфарином коагулопатии является сложной задачей, поскольку не всегда есть указания на контакт с отравляющим веществом, а начальные клинические проявления могут быть неспецифическими. При поступлении больного с коагулопатией неясной этиологии необходимо проводить дифференциальную диагностику с отравлением варфарином, ДВС-синдромом, тяжелой целиакией, сопровождающейся мальабсорбцией с дефицитом витамина К, и т. д. [6]. Поскольку определение в крови суперварфарина возможно не в каждом даже крупном медицинском центре, при подозрении на отравление родентицидом необходимо эмпирическое введение высоких доз витамина К. При случайном попадании средства в желудок пострадавшему следует немедленно выпить несколько стаканов воды или раствора марганцево-кислого калия (1:5000, 1:10000), затем вызвать рвоту, дать активированный уголь и солевое слабительное (20–25 г сульфата натрия в стакане воды). В качестве антидота при случайном отравлении применяют витамин К₁ или К₃ (викасол). При попадании средства на кожу необходимо промыть ее теплой водой с мылом. При попадании средства в глаза рекомендуется обильно промыть их водой или 2% раствором пищевой соды, после чего закапать 1–2 капли 30% раствора сульфацила натрия (альбуцида).

Диагностика основывается на описанных клинических симптомах, анализах крови (анемия, тромбоцитопения, гипопропротеинемия, повышение щелочной фосфатазы, возможно умеренное повышение активности печеночных ферментов). В коагулограмме выявляются увеличение МНО (международного нормализованного отношения), ПВ (протромбино-

вого времени) и АЧТВ (активированного частичного тромбoplastинового времени), снижение уровней II, VII, IX и X факторов свертывания крови. При проведении дифференциального диагноза причин уменьшения концентрации прокоагулянтов II, VII, IX и X надо иметь в виду, что дефицит витамина К наблюдается при вытеснении его из метаболизма факторов свертывания антикоагулянтами непрямого действия; недостаточном образовании в кишечнике и, следовательно, недостаточном поступлении в организм (К-авитаминоз при медикаментозном кишечном дисбиозе, чаще – антибиотикоассоциированном); при энтеропатиях с профузными поносами; нарушении всасывания витамина К из-за нарушения поступления желчи в кишечник (механическая желтуха с ахолией); неонатальные формы; тяжелые поражения паренхимы печени. Но при заболеваниях печени наблюдается депрессия не только К-зависимых факторов, но и не зависящего от витамина К фактора V, содержание которого облегчает разграничение печеночных и не-печеночных форм геморрагического синдрома [2].

Возможна «наведенная» кумариновая кровоточивость, причинами которой являются скрытый прием больными с истерией и другими психическими расстройствами антикоагулянтов непрямого действия, случайный прием кумаринов вместо других лекарственных средств, добавление в пищу значительных доз кумаринов или крысиного яда с целью убийства или самоубийства, случайное попадание в рот или в пищу веществ, содержащих кумарины или крысиный яд, прием с пищей кумаринов молодыми людьми призывного возраста с целью провокации геморрагического синдрома для освобождения их от службы в армии и др. [7]. Основная группа пострадавших от воздействия суперварфарина – дети младше 18 лет. Серьезные последствия (опасные для жизни состояния или наступление инвалидности) отмечаются редко и очень редко – смертельный исход [2,4].

Приводим случай тяжелой приобретенной геморрагической витамин-К-зависимой коагулопатии в результате контакта с родентицидом бродифакум, применяемым в домашних условиях (не-печеночная форма геморрагического синдрома).

Больной К., 17 лет (26.07.2000 г. рождения) доставлен в отделение РАО детской областной клинической больницы г. Твери 13.02.2018 г. в 7 часов 15 минут с жалобами на боли в животе, кровянистые выделения из прямой кишки.

Анамнез жизни. Ребенок от II нормально протекавших беременностей и родов, доношенный. Естественное вскармливание до 1 года, вакцинирован по календарю, нечасто болел ОРВИ. Аллергологический анамнез неотягощен. Учится в медицинском колледже г. Ржева.

Анамнез заболевания. Боли в животе появились в 17 часов 11.02.2018 г., через сутки состояние ухудшилось: резкая слабость, дважды рвота съеденной пищей, упал во время обморока. В 18 часов

12.02.2018 г. обратился по месту жительства в Селижаровскую ЦРБ, откуда бригадой санитарной авиации эвакуирован в ДОКБ в тяжелом состоянии, обусловленном анемией, кровопотерей. В сознании, вялый. Кожные покровы бледные с субиктеричным оттенком. Питание ниже среднего. Слизистые влажные, язык обложен коричневым налетом. В носовых ходах и на губах геморрагические корки, на вестибулярной поверхности нижней губы ссадина. В области левого верхнего века экхимоз темного цвета. Слева в надключичной и подключичной области гематома после попытки пункции VSS. Отечность левого плеча. В легких дыхание проводится во все отделы, в нижних отделах слева ослаблено. ЧД 23 в мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичны, учащены до 150 уд/мин, АД 71/36 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, перитонеальных симптомов нет. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Был жидкий стул темно-вишневого цвета (кровь). Диурез при поступлении 100 мл светло-желтой мочи. Температура тела 36,5°, масса 60 кг. Диагностировано желудочно-кишечное кровотечение. Тяжелая постгеморрагическая анемия. Гиповолемический шок II ст. Прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, пациент отрицает.

Определена АВ (IV) Rh-отр. группа крови. Обеспечен центральный венозный доступ, внутривенно введен этамзилат 12,5% – 4,0 мл (далее по 3 раза/сутки), начата инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами из расчета физиологической потребности (60 мл/кг/сутки), антибактериальная терапия (цефтазидим 1,0×3 раза/день внутривенно), заказана эритроцитная масса АВ (IV) Rh-отр. Через 15 мин в анализе крови: Hb 48 г/л, Ht 0,14 л/л, тромбоциты 130×10⁹/л. Через 30 мин после поступления на рентгенограмме органов грудной клетки (на горке) определяется значительное снижение пневматизации левого легочного поля за исключением верхне-медиальной зоны. Сердце в поперечнике не расширено, расположено центрально. Диафрагма слева четко не дифференцируется. Заключение: гидроторакс левой плевральной полости неизвестной этиологии (гемоторакс?). С гемостатической целью по жизненным показаниям начата трансфузия СЗП АВ (IV) Rh-отр. – 320 мл. По зонду из желудка отошло около 50,0 мл черной крови, промыт 5% раствором аминокaproновой кислоты. SpO₂ снизилась до 86%; АД 70/20; 50/20 мм рт. ст.; тахипноэ до 60 в 1 мин, тахикардия до 130 в мин. Через 1 час 05 мин интубация трахеи, ИВЛ: SpO₂ увеличилась до 98%. Производится трансфузия эритроцитной массы АВ (IV) Rh-отр. – 303 мл, после чего АД 90/50 мм рт. ст., тахикардия уменьшилась до 115–118 в мин. Во время дренирования левой плевральной полости введены внутривенно струйно 210 мл эритроцитной массы, коагил 6 мг и этамзилат 12,5% 4,0 мл. По дренажу отошло 450,0 мл лизированной крови. Выполнено УЗИ органов брюшной полости и почек: со стороны печени,

поджелудочной железы, селезенки и почек патологии не выявлено. В малом тазу около 140 мл свободной жидкости. Также свободная жидкость определялась в подпеченочном пространстве и по фланкам в небольшом количестве. В левой плевральной полости свободная жидкость с мелкодисперсной взвесью. Заключение: гидроторакс, гидроторакс слева. Продолжено введение СЗП 270 мл + 240 мл, затем повторно гемотрансфузия 303 мл.

Через 3 часа 15 мин после поступления консилиум хирургов и реаниматологов констатирует очень тяжелое состояние ребенка. По дренажу из левой плевральной полости за последние 30 минут отошло еще 150 мл красного геморрагического отделяемого, общая кровопотеря в плевральную полость оценивается как 800 мл. По зонду из желудка геморрагическое отделяемое черного цвета около 100 мл. Диагноз: кровотечение в желудочно-кишечный тракт. Гемоторакс слева, состояние после пункции левой подключичной вены. Источник кровотечения в ЖКТ неясен, показана ФЭГДС. Для исключения продолжающегося кровотечения в плевральную полость выполнена диагностическая торакоскопия. При осмотре в области верхушки левой плевральной полости выявлена субплевральная гематома 4×5 см в месте прохождения подключичных сосудов. Подключичная артерия в области верхушки прослеживается хорошо, вена – фрагментарно из-за гематомы. В плевральной полости немного геморрагического содержимого и по задней поверхности – свернувшаяся кровь в небольшом количестве. Поступления крови в плевральную полость нет. Осмотрена верхушка легкого: патологии нет. В 7-е межреберье вновь поставлен дренаж по Бюлау. В операционной выполнена ФЭГДС: пищевод, кардия в норме. В желудке большое количество темной крови и сгустки, отмыты 0,9% раствором хлористого натрия и удалены отсосом. Дефектов слизистой нет. В просвете луковицы ДПК черная кровь, сгустки – часть отмыта, удалены отсосом. Слизистая рыхлая, отечная, видимых дефектов нет. В области свода желудка большой тромб-сгусток, занимающий весь свод – удалить не удалось. На момент осмотра подтекания алой крови не выявлено. Источник кровотечения не визуализируется. Заключение: данных за продолжающееся кровотечение нет.

В течение первых суток суммарно перелито СЗП 1963 мл, эритроцитной массы 899 мл. Моча светлая, диурез обильный. АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС 100–110 уд./мин. Анализ крови: Э 2,22–2,24×10¹²/л, Hb 68 г/л, Ht 0,19–0,20 л/л, ретикулоциты 18%, тромбоциты 41–49×10⁹/л, Л 8,3–12,8×10⁹/л, нейтрофилез 87% с левым сдвигом до 14% палочкоядерных форм, умеренный анизоцитоз, полихроматоз. СОЭ 5 мм/ч, длительность кровотечения 1 мин, свертываемость по Сухареву 4/5 мин. С 14.02 по назогастральному зонду поступления свежей крови нет, 2 раза после очистительной клизмы кровь в кишечном содержимом. АД 86/46–105/54 мм рт. ст., SpO₂ 95–99%, ЧСС 91–72 уд/мин. В гемограмме

Э $2,72 \times 10^{12}/л$, Нв 83 г/л, Нт 0,24 л/л, ЦП 0,91, тромбоциты $108 \times 10^9/л$, Л $11,5 \times 10^9/л$, нейтрофилез и левый сдвиг формулы уменьшились, СОЭ 20 мм/ч. Экстубирован, плазмотрансфузия СЗП 543 мл/сут. 15.02 носовое кровотечение, туалет носа и закапывание 5% раствора аминокапроновой кислоты по 5 кап \times 3 раза/день. Удален дренаж из левой плевральной полости, на рентгенограмме легких остается незначительное количество жидкости в нижне-латеральной зоне. Диафрагма слева дифференцируется за исключением косто-диафрагмального синуса. Трансфузия СЗП 310 мл. ЭГДС 15.02 – язва средней трети пищевода (подтекание крови за счет носового кровотечения). Рекомендовано: поить, затем кормить, стол 1^б; оmez внутривенно 80 мг/сут с физиологическим раствором, а после улучшения состояния – внутрь, фосфалюгель 1 пак \times 3 раза/сут внутрь перед едой. Сделаны дополнительные назначения. На фоне лечения 16.02 достигнута положительная динамика, состояние средней тяжести. Бледен. На левой верхней конечности единичная гематома. В легких дыхание проводится по всем полям равномерно, хрипов нет. ЧДД 19/мин, SpO₂ 100%. Тоны сердца ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст. Живот безболезненный. Мочится самостоятельно. Физиологические отправления в норме. Этамзилат отменен. Пациент переведен в 1-е хирургическое отделение для продолжения лечения. 18.02 в 22 часа возникло носовое кровотечение из зоны Киссельбаха с двух сторон, ЛОР-врачом проведена передняя тампонада носа с 5% раствором аминокапроновой кислоты. Эпизод носового кровотечения повторился в 0 часов 30 мин 19.02 (внутривенно введен транексам 10,0 мл в 100 мл физиологического раствора), затем в 11 часов после удаления тампона и 12 часов 19.02, местно – тампонада с тахокомбом, наложена працевидная повязка. Трансфузия СЗП 520 мл, введен коагил 4,8 мг, дицинон. Заключение гематолога 20.02: коагулопатия неясного генеза, постгеморрагическая анемия (Нв 104 г/л); на 21.02 трансфузия СЗП 290,0 мл, повторное введение коагила.

Поскольку хирургической патологии не выявлено, пациент 22.02 переведен во II педиатрическое отделение и осмотрен профессором кафедры педиатрии ФДПО Тверского ГМУ. Из анамнеза уточнено наличие болей в животе и темной мочи 2,5 месяца назад, стационарное лечение в ЦРБ по месту жительства в течение 2 недель. В качестве диагностической гипотезы заподозрено хроническое поражение печени с тяжелым нарушением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (факторов протромбинового комплекса) на основании изменений в биохимическом анализе крови при поступлении в ДОКБ: гипопротейнемия 33 г/л (N = 60–80 г/л), гипохолестеринемия 1,6–2,2 ммоль/л (N = 3,0–6,2 ммоль/л), в коагулограмме от 19.02 гематокрит снижен в результате кровопотери до 30,0%, АЧТВ – резко удлинено до 180 сек (N = 28–45 сек), протромбин

по Квику и МНО – нет свертывания, фибриноген умеренно повышен – 5,41–4,8 г/л (N = 2–4 г/л), тромбиновое время удлинено до 20 сек при норме 10–15 сек, D-димер положительный и активация фибринолиза в связи с рассасыванием фибрино-торака, ретракция кровяного сгустка в норме, антитромбин III 112% (N = 60–120%). От 20.02 протромбин по Квику 10% (N = 70–130%), АЧТВ 62,2 сек. Наблюдалась также незначительное кратковременное повышение уровня трансаминаз и снижение гликогенобразующей функции печени после пищевой нагрузки. Увеличение амилазы мочи при поступлении пациента в ДОКБ до 956–675 Е/л при N = 0–491 Е/л и амилазы крови до 133 Е/л (N = 0–100 Е/л) расценены как проявления реактивного панкреатита. Сделан запрос в ЦРБ по месту лечения пациента в декабре 2017 года. Для нормализации II фазы свертывания крови введен препарат факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) протромплекс 600, из расчета 35 МЕ/кг, затем назначен викасол 1,0 мл \times 2 раза в день парентерально, трансфузии СЗП (02.03–480 мл и 05.03.2018 г. – 450 мл). Продолжены внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы и гепатопротектора, антибактериальная и симптоматическая терапия.

При мультиспиральной КТ 27.02.2018 г. патологических изменений органов брюшной полости не выявлено. В гемограмме: Нв III г/л, Эр $3,6 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,92, тромбоциты $386 \times 10^9/л$, Л $5,2 \times 10^9/л$, формула без особенностей, СОЭ 25 мм/ч. В течение 2 недель содержание амилазы крови и мочи, а также функции печени нормализовались (в том числе общий белок сыворотки крови повысился до 73 г/л, холестерин 4,8 ммоль/л), за исключением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания. В период от 22.02 до 13.03 при многократном исследовании во II фазе коагуляции свертывания нет; АЧТВ от 58 сек до 3 мин и более; 02.03 дважды носовое кровотечение, остановленное передней тампонадой и трансфузией СЗП. С 05.03 лихорадил, ЛДГ крови 617 Е/л (N=170–480 Е/л), волчаночный антикоагулянт в крови у пациента не обнаружен. 06.03 слабость, головокружение, кровотечение из рубца в области дренажа по Бюлау и торакоскопии (осмотр хирурга, наложена повязка, внутривенно введен коагил 4,8 мг). Утром 07.03 дыхание слева резко ослаблено, 36 в минуту, очень бледен, левая половина грудной клетки отстаёт при дыхании. Температура 38,5°. Гемоглобин снизился до 77 г/л, Эр $2,7 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,8. Рентгенологически: застойная очаговая левосторонняя пневмония в нижне-базальных сегментах, кардиопатия, выпот в левой плевральной полости (гемоторакс). УЗИ – гидроторакс слева с большим количеством фибрина и сгустков; реактивное состояние печени. ЭКГ: синусовая тахикардия, вертикальное направление электрической оси сердца, признаков перегрузки отделов сердца нет.

Введены протромплекс 600 в прежней дозе, коагил 4,8 мг, и подросток 07.03 вновь переведен в РАО ДОКБ. При пункции плевральной полости

слева получено 1550,0 мл темно-красной гемолизированной крови, вероятно, накапливавшейся постепенно. Заместительная трансфузия СЗП 470 мл и эритроцитной массы 253 мл, торакоцентез с постановкой дренажа по Бюлау, по которому отошло 50 мл темной крови со сгустками. Инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы из расчета жидкости 40 мл/кг/сутки), внутривенно этамзилат 12,5% 3,0 × 3 раза/сут, усилена антимикробная терапия (цефотаксим 1,0×3 раза/сут в 0,9% растворе хлорида натрия, амикацин 400 мг × 2 раза/сут, микамин 100 мг внутривенно), анальгетики. По состоянию на 09.03 количество выпота увеличилось, удален нефункционирующий дренаж, при пункции плевральной полости получено 560 мл старой крови, после чего дыхание стало проводиться лучше. Было необильное носовое кровотечение. В последующие дни лихорадка до 39° и выше, умеренная кровоточивость слизистой ротовой полости. Стул без примеси крови. Состояние ухудшилось 13.03: пациенту «трудно дышать», SpO₂ 70%, на фоне дотации кислорода – 85%, рентгенологически левосторонний гемоторакс, большое количество выпота, сердце смещено вправо; УЗИ – в мягких тканях грудной клетки в области стояния дренажа слева – массивная гематома. АД 82/42 мм рт. ст., Hb 63 г/л. Введен протромплекс 600–30 МЕ/кг, продолжено введение викасола 2 раза в день, трансфузия СЗП и эритроцитной массы. Заключение консилиума хирургов, реаниматологов, гематологов, педиатра: тяжесть состояния обусловлена обширным геморрагическим выпотом в левую плевральную полость, смещением средостения вправо, выраженными признаками дыхательной недостаточности, нарастанием анемии, геморрагическим синдромом гематомного типа вокруг мест оперативного вмешательства и десневым кровотечением, глубокими нарушениями в коагулограмме – отсутствием свертывания во II фазе коагуляции. Пациент консультирован по телефону гематологом высшей категории Морозовской ДГКБ г. Москвы Свириным П.В., предположено отравление крысиным ядом. Коагулопатия. Дефицит К-зависимых факторов свертывания (VII фактора свертывания?). Рекомендовано продолжить интенсивную терапию, подготовить больного к операции и провести торакоскопию с целью ревизии плевральной полости, обеспечения хирургического гемостаза при наличии источника кровотечения. В терапии: протромплекс 600 30–50 МЕ/кг на введение 1 раз в день ежедневно, коагил 30–40 мкг/кг 2 раза в сутки. Контроль коагулограммы после протромплекса. При положительном тесте совмещения плазмы пациента и донора продолжить плазматрансфузию из расчета 10–15 мл/кг. С целью уточнения этиологии коагулопатии (VII фактор свертывания?) показано исследование крови на наличие волчаночного антикоагулянта (от 05.03 результат отрицательный) и биопсия слизистой

рта для исключения амилоидоза (14.03 результат отрицательный).

Выполнена диагностическая торакоскопия, ревизия плевральной полости, гемостаз, дренирование плевральной полости слева и активная аспирация из плевральной полости. Трансфузия СЗП 480 мл, эритроцитной массы 759 мл в сутки. В следующие дни плазматрансфузии по 2 дозы, 14.03 и 15.03 внутривенное введение VII активированного фактора свертывания – НовоСэвен 4,8 мг. Осмотрен дерматологом по поводу очаговой алопеции (мицелий гриба в коже, споры и мицелий гриба в волосах не обнаружены). Проведена проба с донорской плазмой: 16.03 сразу после трансфузии донорской плазмы показатели нормализовались (АЧТВ – 40,2 с, протромбин по Квику 91,3%), но утром 17.03 вновь АЧТВ 99,7 сек, протромбин по Квику 16,5%, МНО 6,27 (N=0,8–1,30). На фоне пневмонии умеренное преходящее увеличение в крови трансаминаз, снижение холестерина до 1,6 ммоль/л, фибриноген достигал 9,0 г/л, нормализовался при положительной динамике в легких (28.03). При стабилизации состояния 21.03 переведен во II педиатрическое отделение в плановом порядке. Продолжен викасол внутрь 1 табл. × 3 раза/день, антибактериальная терапия, с 27.03 в течение 5 дней получал внутривенно препарат протромбинового комплекса Коаплекс 1500 МЕ на введение. 13.04.2018 г. коагулограмма исследована в лаборатории Морозовской ДГКБ г. Москвы: ПТИ 9,3% (норма 70–130), МНО 7,22 (норма 0,75–1,25), АЧТВ 86,3 сек. (норма до 43), фибриноген 5,8 г/л, фактор VIII 95,9% (норма 50–150), фактор IX 2,5%, фактор II 6,1%, фактор V 60,1%, фактор VII 1,8%, фактор X 8,5%, RCo-активность фактора Виллебранда 93,6%. Заключение заведующего отделением гемостаза НМИЦ ДГОИ Жаркова П.А.: пациент находится в жизнеугрожающем состоянии, связанном с дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания, в связи с чем нуждается в гемостатической коррекции препаратами витамина К, активированным фактором VII в сочетании с СЗП под контролем протромбинового времени и ПТИ.

С 22.04 (на фоне отсутствия свертывания во II фазе коагуляции) сформировалась обширная гематома задней поверхности правого бедра, ретикулоцитоз 64%. Осмотр травматолога: данных за повреждение опорно-двигательного аппарата нет, на рентгенограмме бедра костных повреждений нет. Проводилась заместительная терапия препаратами, содержащими витамин-К-зависимые факторы свертывания: СЗП при снижении ПТИ менее 35%, Коаплекс 1000 МЕ внутривенно разово; викасол продолжен еще на месяц (отменен при подготовке к выписке 25.05). Несмотря на заместительную терапию СЗП, препаратами протромбинового комплекса (протромплекс 600 и коаплекс) и активированного VII фактора крови (НовоСэвен и коагил) на фоне приема препарата витамина К (викасола), до конца марта 2018 г. в ко-

агулограмме сохранялась глубокая гипокоагуляция за счет дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания: АЧТВ с колебаниями от нормальных показателей до умеренного удлинения, стойко нормализовалось к конца апреля 2018 г.; протромбин по Квику 4–15,2%, затем 20–39,7% с эпизодами отсутствия свертывания или увеличением активности больше 50%, нормализовался к концу мая; МНО достигло верхней границы нормы (менее 1,30) также к концу мая 2018 г. Фибринолитическая активность в апреле снижена, в первой половине мая – в норме, затем незначительно активирована (рассасывание фибриноторака). Ретракция кровяного сгустка со 2.03 без отклонений от нормы.

Дополнительная детализация анамнеза позволила выяснить, что в ноябре 2017 года подросток в закрытом помещении самостоятельно раскладывал приманку для травли крыс «Крысиная смерть» на основе родентицида бродифакум (относящийся к суперварфаринам), а с 19.12 по 29.12.2017 года лечился в ЦРБ по месту жительства с диагнозом: Острый гломерулонефрит, нефритический синдром, без нарушения функции почек (с 01.12.2017 – ОРВИ, с 12.12 появились боли в правой половине живота, слабость и темная моча, 18.12 осмотрен педиатром и госпитализирован с диагнозом: ДЖВП, гепатит?). В ЦРБ с 19.12 по 22.12 моча темно-красного цвета, пальпировалась печень на 2 см ниже реберной дуги; в гемограмме легкая анемия (Hb 112 г/л), биохимические показатели функций печени и почек без отклонений от нормы, анализы крови на гепатит отрицательны, в моче белок 0,3 г/л, эритроциты в большом количестве; УЗИ – диффузные изменения почек. Лечение: этамзилат, антибактериальная и симптоматическая терапия. При выписке анализы мочи без патологии. По-видимому, гематурия была первым проявлением кумулятивного эффекта родентицида бродифакум. Нормальное содержание V фактора свертывания крови (60,1%) при глубоком дефиците факторов протромбинового комплекса является дифференциально-диагностическим признаком, не характерным для первичного поражения печени, и подтверждает вероятную причину тяжелой витамин-К-зависимой коагулопатии у подростка – отравление крысиным ядом [2].

Гемограмма 31.05.2018: Hb 128 г/л, Эр $4,27 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,9; тромбоциты $249 \times 10^9/л$, ретикулоциты 32%, Л $7,2 \times 10^9/л$, п/я нейтрофилы 5%, с/я нейтрофилы 46%, эозинофилы 4%, лимфоциты 37%, моноциты 8%, СОЭ – 3 мм/ч, анизоцитоз умеренный. Коагулограмма без патологии: АЧТВ 28 сек, протромбин по Квику 74,9%; МНО 1,28; фибриноген 3,51 г/л, ретракция 44,5%. Общий анализ мочи в норме. Рентгенография органов грудной клетки (25.05.2018): в легких без очаговых, инфильтративных и деструктивных изменений, корни легких структурны, сердце обычной формы, срединная тень не смещена, левый косто-диафрагмальный синус завуалирован. Заключение: фибриноторака слева. Пациент выписан 03.06.2018 г. под наблю-

дение гематолога ДОКП г. Твери. При осмотре 13.06.2018 г. жалоб нет, анализ крови без патологии, но в коагулограмме протромбин по Квику уменьшился до 39%, МНО – 2,11, АЧТВ и другие показатели в норме. Введен коаплекс 1000 МЕ внутривенно, возобновлен прием витамина К длительно. Следующий визит 11.07.2018 г.: в гемограмме Hb 116 г/л, Эр $4,08 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,89, тромбоциты $204 \times 10^9/л$, Л $6,2 \times 10^9/л$, п/я нейтрофилы 2%, с/я нейтрофилы 48%, эозинофилы 5%, лимфоциты 39%, моноциты 6%, СОЭ 2 мм/ч. Время свертывания крови по Сухареву б/бмин 30 сек; длительность кровотечения по Дукке 1 мин 5 сек. Коагулограмма: АЧТВ 27 сек, протромбин по Квику 75%; МНО 1,29; фибриноген 3,16 г/л, ТВ 14,2 сек, фибринолитическая активность 11,3%, ретракция 44,5%. Биохимические показатели крови в норме. УЗИ органов брюшной полости: перегиб желчного пузыря. Оформляется инвалидность.

Заключение

Причины возникновения витамин-К-зависимой коагулопатии помимо инфекционных и алиментарных редки, что требует проведения комплексного обследования и наблюдения за детьми с кровотечениями, связанными с дефицитом этого витамина [1].

Причина жизнеугрожающего геморрагического синдрома в описываемом случае – редко встречающееся отравление родентицидом бродифакум (обладающим кумулятивным свойством), в результате длительного контакта с крысиным ядом, содержащимся в готовой приманке «Крысиная смерть». Поскольку определение в крови суперварфаринов возможно только в крупных медицинских центрах, в диагностике причины коагулопатии, обусловленной воздействием родентицидных средств с антикоагулянтными свойствами, очень важен тщательно собранный анамнез и правильная интерпретация результатов лабораторных исследований системы гемостаза.

Строгое соблюдение санитарно-гигиенических норм и предосторожности при использовании родентицидов, содержащих антикоагулянты непрямого действия, исключает возможность отравления и предотвращает возникновение геморрагической коагулопатии. Приведенный случай, несмотря на тяжесть и длительность геморрагического синдрома у пациента, позволяет надеяться на благоприятный прогноз.

Литература/References

1. Гобадзе, Д.А. Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая / Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – № 1. – С. 64–67.

Gobadze, D.A. Slozhnosti diagnostiki vtovichnoj vitamin K-zavisimoy koagulopatii u detej na primere klinicheskogo sluchaya / D.A. Gobadze, P.A. Zharkov // Rossijskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii. – 2018. – № 1. – S. 64–67.

2. Войцеховский, В.В. Приобретенная геморрагическая коагулопатия вследствие контакта с роденти-

цидом бродифакум «Щелкунчик» / В.В. Войцеховский, А.В. Пивник, А.Г. Битюцкая, Т.Т. Процко // Терапевтический архив. – 2012. – № 7. – С. 66–71.

Vojcekhovskij, V.V. Priobretennaya gemorragicheskaya koagulopatiya vsledstvie kontakta s rodentocidom brodifakum «Shchelkunchik» / V.V. Vojcekhovskij, A.V. Pivnik, A.G. Bityuckaya, T.T. Procko // Terapevticheskij arhiv. – 2012. – № 7. – S. 66–71.

3. Upper gastrointestinal hemorrhage caused by superwarfarin poisoning / S.L. Zhao, P. Li, M. Ji et al. // World Gastroenterol. – 2010. – Vol.16, № 13. – P. 1680–1682.

4. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers, Toxic Exposure Surveillance System / W.A. Watson, T.L. Litovitz, G.C. Rodgers et al. // Am J Emerg Med. – 2005. – Vol. 23. – P. 589–666.

5. *Хенри, Д.А.* Профилактика и лечение отравлений: пер. с англ. / Д.А. Хенри, Х.М. Уайзман. – М.: Медицина, 1998. – 339 с.

Henri, D.A. Profilaktika i lechenie otravlenij: per. s angl. / D.A. Henri, H.M. Uajzman. – M.: Medicina, 1998. – 339 s.

6. *Corke, P.J.* Superwarfarin (brodifacoum) poisoning / P.J. Corke // Anaesth Intensive Care. – 1997. – Vol. 25. – P. 707–709.

7. *Баркаган, З.С.* Приобретенные гемorragические коагулопатии / З.С. Баркаган // Руководство по гематологии. В 3 т. Т. 3 / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 82–90.

Barkagan, Z.S. Priobretennye gemorragicheskie koagulopatii / Z.S. Barkagan // Rukovodstvo po gematologii. V 3 t. T. 3 / Pod red. A.I. Vorob'eva. – M.: N'yudiamed, 2005. – S. 82–90.

Кривошеина Елена Леонидовна (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-915-705-33-12; e-mail: elk1941@yandex.ru.