

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
ГУО «ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛИСПОЛКОМА»
У «ГОМЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

И.П. РОМАШЕВСКАЯ, Т.Н. ВЕЛИКАНОВА, С.Н. КОВАЛЬ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2021

УДК 616-005.1-08-053.3-079.4(075.8)

Составители:

И.П. Ромашевская, врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», главный внештатный специалист главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома по детской гематологии, к.м.н.

Т.Н. Великанова, главный специалист отдела организации медицинской помощи (педиатрия) главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома, клинический ординатор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

С.Н. Коваль, врач-анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии акушерства и неонатологии У «Гомельская областная клиническая больница», главный внештатный специалист главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома по детской анестезиологии-реаниматологии.

Рецензенты:

Г.А. Шишко, профессор кафедры неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», д.м.н.

С.А. Ходулева, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н.

Ж.М. Козич, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Ромашевская, И.П. Гемостазиопатии у новорожденных/ И.П. Ромашевская, С.Н. Коваль, Т.Н. Великанова – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021. – 28 с.

В пособии изложены основы физиологии и патологии гемостаза в периоде новорожденности. Предназначено для педиатров, терапевтов и других врачей-специалистов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 12 от 2021 г.

УДК 616-005.1-08-053.3-079.4(075.8)

©Составители: Ромашевская И.П.,
Коваль С.Н., Великанова Т.Н.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021

Содержание

Введение	4
Список сокращений	5
Физиологические особенности гемостаза новорожденных	5 – 7
Патология гемостаза у новорожденных	7 – 26
– Наследственные формы гемостазиопатий у новорожденных	8 – 12
– Приобретенные формы гемостазиопатий у новорожденных	12 – 22
1. Геморрагическая болезнь новорожденных	12– 17
2. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	17 – 20
3. Внутрижелудочковые кровоизлияния	20 – 22
Неонатальная тромбоцитопения	22 – 25
Болезнь гиалиновых мембран и болезни печени	25 – 26
Тромбофилии	26 –27
Список литературы	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ III – антитромбин III

АЧТВ (АПТВ) – активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

БГМ – болезнь гиалиновых мембран

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГрБН – геморрагическая болезнь новорожденных

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – концентрат тромбоцитов

МНО – международное нормальное отношение

НСГ – нейросонография

ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина

ПВ – протромбиновое время

ПИ – протромбиновый индекс

ТВ – тромбиновое время

ФВ – фактор фон Виллебранда

ФН – фибронектин

ХВМГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

PIVKA – «proteins induced by vitamin K absence» (протеины в отсутствие витамина К)

ВВЕДЕНИЕ

Гемостазиопатии – обширная группа наследственных или приобретенных заболеваний системы гемостаза различной этиологии, при которых наблюдается повышенная склонность к кровоточивости.

Взаимодействие компонентов гемостаза организовано серией механизмов прямой и обратной связи, которые создают условия для несвертываемости крови и циркуляции ее в сосудах в течение всей жизни человека.

Для диагностики и коррекции нарушений гемостаза необходимо знать физиологические особенности показателей системы свертывания крови.

Установлено, что в раннем неонатальном периоде имеется как склонность к тромбозам и развитию ДВС-синдрома так и к геморрагиям, а частота обнаружения тромбозов на секции у новорожденных, умерших в первые часы и дни жизни, достаточно велика.

Критические состояния у новорожденных всегда сопровождаются изменениями динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами. Нарушения в системе гемостаза – общепатологическая закономерность тяжелых состояний у новорожденных и значимый фактор риска летальности и инвалидизации.

Исследования системы гемостаза являются urgentным и рутинным методом мониторинга в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемостаз у новорожденных – процесс динамический, зависит от гестационного и постнатального возраста ребенка. Факторы свертывания не проникают через плаценту. Плазменные концентрации большинства белков, участвующих в гемостазе, а также факторов свертывания значительно различаются у плодов, новорожденных и взрослых. У новорожденных имеется

снижение почти всех факторов свертывания на 30-60% и ингибиторных протеинов фибринолиза от таковых у взрослых.

К особенностям плазменного звена гемостаза у новорожденных можно отнести:

- дефицит витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX, X);
- дефицит факторов контакта (XI, XII) у недоношенных, что проявляется склонностью к кровотечению;
- снижение активности витамин К-зависимых антикоагулянтов (протеины C и S, АТ III), что увеличивает риск тромбозов.

Количество витамин К-зависимых факторов свертывания крови у новорожденных составляет примерно 50% концентрации у взрослых на фоне более низкого содержания ингибиторов свертывания крови. К моменту рождения концентрация АТ III составляет 55-60% от уровня взрослого и достигает стандартных показателей лишь к 3-6 месяцам. При снижении активности АТ III в плазме ниже 50% возрастает риск патологических тромбозов.

Особенностью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных является неонатальная транзиторная тромбастения.

К 6-месячному возрасту у доношенных и рожденных преждевременно новорожденных содержание многих компонентов системы свертывания крови соответствует показателям взрослого. Количество тромбоцитов у детей такое же, как у взрослых, но их функциональная активность у новорожденных ниже. При этом важно отметить, что длительность кровотечения у новорожденных короче, чем у взрослых, что связано с высокой концентрацией ФВ.

Равновесие системы гемостаза новорожденного поддерживается совокупностью факторов: низкой прокоагулянтной активностью, низкой адреналин-агрегацией; низким содержанием плазминогена; повышенным содержанием ПДФ; узким диапазоном колебаний ключевого фактора каталитического каскада фактора X; транзиторной гипокальциемией; задержкой

воды вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона; повышенным кровоснабжением легких, стимулирующим их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза и повышением содержания α 2-макроглобулина [1].

Для недоношенных новорожденных характерно более выраженное, чем у доношенных, снижение уровня физиологических антикоагулянтов: АТ III и протеина С. У таких детей компоненты фибринолитической системы и ее активаторы (плазминоген, фактор XII, прекалликреин), повышены в большей степени, что обуславливает значительно большую частоту кровоточивости и внутрисосудистого свертывания крови [1, 2].

Таким образом, показатели гемостаза новорожденных весьма переменны (таблица 1).

Таблица 1: Показатели гемостаза новорожденных

Тест	1 день	5 день	30 день	90 день
АПТВ (сек)	27 - 79	27 - 74	26 - 62	28 - 50
ПТВ (сек)	10 - 16	10 - 15	10 - 13	10 - 14
Фибриноген (г/л)	1,5 - 3,7	1,6 - 4,8	1,5 - 4,1	1,5 - 3,6
ТВ (сек)	19 - 30	18 - 29	19 - 30	19- 31

Диагностика и лечение коагулопатий у новорожденных требует тесного сотрудничества с гематологической лабораторией, опыта работы с этой группой пациентов.

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Нарушения свёртывающей системы крови проявляются в виде геморрагического синдрома либо тромбозов. Этиология заболеваний, сопровождаемых геморрагическим синдромом в периоде новорождённости, разнообразна и может быть связана с преимущественным нарушением

коагуляционного или тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, либо нарушениями смешанного генеза. Соответственно выделяют коагулопатии, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, а также заболевание смешанного генеза – синдром ДВС, в большинстве случаев возникающий как вторичное состояние, осложняющее течение основного заболевания. Различают наследственные и приобретённые нарушения свертывания.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Наследственные гемостазиопатии могут быть обусловлены дефицитом любых факторов свертывания с различным типом наследования и многообразными клиническими проявлениями:

- кровотечение из сосудов пуповины;
- кровотечение после обрезания;
- пролонгированное кровотечение после капиллярных заборов крови;
- гематомы после внутримышечной или подкожной инъекции;
- обширные, а также множественные кефалогематомы;
- внутричерепное кровотечение, прежде всего, появившееся пренатально

К наследственным нарушениям свертывания у новорожденных относят:

- *дефицит факторов II, V, VII, XI и XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена – редкие аутосомно-наследуемые заболевания;*

- *дефицит факторов VIII и IX – это X-сцепленное рецессивное заболевание, гемофилия, и самая частая наследственная причина кровотечений у новорожденных.*

Преимущественное количество детей с наследственным дефицитом факторов не имеют проявлений в периоде новорожденности при условии отсутствия иных гемостатических нарушений.

Дефицит фактора II (протромбина). Описаны единичные случаи тяжелой недостаточности протромбина. Клинически дефицит фактора II у

таких новорожденных проявляется желудочно-кишечным и внутричерепным кровотечениями. У пациентов более старшего возраста данный вид нарушения свертывания проявляется кровотечениями при венепункции или циркумцизии. В качестве заместительной терапии используют СЗП, концентрат протромбинового комплекса.

Дефицит фактора V. У новорожденных с врожденным тяжелым дефицитом фактора V отмечались внутричерепные кровотечения, у некоторых в сочетании с пупочным кровотечением и кровоизлияниями в мягкие ткани. Заместительная терапия при тяжелом дефиците фактора V включает СЗП, концентрат протромбинового комплекса.

Дефицит фактора VII. Как правило, новорожденные с концентрацией фактора VII менее 1% имеют тяжелые геморрагические нарушения, при концентрации более 5% – легкие. Высока вероятность гибели пациента вследствие массивных внутричерепных кровоизлияний и кровотечения из иных источников. Для заместительной терапии используется концентрат фактора VII, концентрат протромбинового комплекса, СЗП. Возможна пренатальная диагностика дефицита фактора VII и его внутриутробное замещение.

Дефицит фактора VIII (гемофилия А). Дефицит фактора VIII это X-сцепленное рецессивное заболевание. При дефиците фактора VIII у новорожденных мальчиков признаки заболевания проявляются как внутричерепные кровоизлияния или кровотечение после проведения циркумцизии. Гемартрозы, в отличие от старших детей, не наблюдаются. Тяжелая степень дефицита определяется содержанием фактора свертывания VIII менее 1 %, 1-5% – умеренная степень, 5-50% – легкая степень гемофилии А. Физиологические плазменные концентрации фактора VIII в период новорожденности такие же, как у взрослых, поэтому снижение уровня фактора VIII всегда является патологическим. Возможна пренатальная диагностика дефицита фактора VIII и его внутриутробное замещение.

Дефицит фактора IX (гемофилия В). Гемофилия В – это X-сцепленное рецессивное заболевание. У новорожденных проявляется внутричерепными кровоизлияниями и кровотечением после циркумцизии, а также после венепункции, из пупочного остатка и гематомами. Тяжелая степень дефицита определяется содержанием фактора менее 1 %, 1-5% – умеренная степень, 5-50% – легкая степень гемофилии В. Для заместительной терапии используют концентрат фактора IX. Возможна пренатальная диагностика и внутриутробное замещение фактором IX.

Дефицит фактора X. Клинически данный вид дефицита факторов свертывания проявляется внутричерепными геморрагиями, кровотечениями из пупочной ранки, внутрибрюшными и желудочно-кишечными кровотечениями. Терапия предполагает введение СЗП, концентрата протромбинового комплекса.

Дефицит фактора XI. Крайне редкая форма дефицита факторов. Тяжесть этого вида нарушения свертывания не коррелирует с плазменной концентрацией фактора XI, не все пациенты с дефицитом фактора XI имеют геморрагические осложнения.

Дефицит фактора XIII. В большинстве случаев данный вид гемостазиопатий проявляется длительными кровотечениями из пупочной ранки, внутричерепными кровоизлияниями. В качестве терапии используется как криопреципитат и СЗП. С целью предупреждения внутричерепных кровоизлияний рекомендуется профилактический режим замещения фактора XIII. Нормальная концентрация в плазме фактора XIII с высокой долей вероятности снижает риски внутричерепных кровоизлияний у новорожденных.

Болезнь Виллебранда. Самая частая наследственная патология свертывания у детей. Характер наследования – аутосомный (рецессивный или доминантный, зависит от специфического варианта). Выявлено несколько вариантов БВ: обусловленный недостаточностью фактора и обусловленный продукцией фактора с аномальной структурой. Лечение осуществляется лекарственным средством фактор Виллебранда/фактор VIII.

Семейный множественный дефицит факторов. Крайне редкая патология, предполагающая наличие сочетанного дефицита двух и более факторов. Тяжесть зависит от сочетания дефицита тех или иных факторов и выраженности их дефицита.

Патология фибриногена. У новорожденных с наследственной патологией фибриногена отмечаются кровотечения из пупочной ранки, кровотечения после венепункции и циркумцизии, желудочно-кишечные, эпидуральные и субарахноидальные кровотечения. Эффективная терапия проводится криопреципитатом.

Лабораторная диагностика на современном этапе может помочь своевременному установлению диагноза врожденной коагулопатии у новорожденного (таблица 2).

Таблица 2: Лабораторная диагностика основных врожденных причин геморрагического синдрома у новорожденных

Дефицит фактора	Лабораторные показатели							
	АЧТВ	ПТВ	ПТИ	МНО	ТВ	Фибриноген	Тромбоциты	Уровень фактора свертывания
VII	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	N	N	↓
VIII	↑	N	N	N	↓↑	N	N	↓
IX	↑	N	N	N	↓↑	N	N	↓
X	↑	N	N	N	↓↑	N	N	↓
ФВ	↑	N	N	N	↓↑	N	N	ФВ ↓ ФVIII ↓

Общие принципы терапии:

- до окончательной постановки диагноза: свежезамороженная плазма (СЗП) 10-15 мл/кг массы тела;

- свежзамороженная плазма должна быть использована в течение часа после размораживания.
- если известен *дефицит факторов свертывания*: целенаправленное возмещение факторов свертывания;
- перед любым инструментальным вмешательством должен следовать забор крови для диагностики [2, 3].

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Факторами риска нарушений гемостаза у новорожденного со стороны матери являются: сахарный диабет, синдром антифосфолипидных антител, инфекционные заболевания, отслойка плаценты, плацентарная недостаточность, тромбофилии, артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, дислипидемия, кесарево сечение, преждевременное излитие околоплодных вод, хронический хориоамнионит, фетальная тромботическая васкулопатия и др.

Среди врожденных и перинатальных факторов риска нарушений гемостаза у ребенка можно выделить: гестационный возраст, полицитемия, диабетическая фетопатия, искусственная вентиляция легких, сепсис, злокачественные опухоли, операции, врожденный порок сердца, тромбофилии (дефицит АТ III, протеинов С и S, мутация фактора V и фактора II, повышение гомоцистеина и липопротеина), постановка центрального венозного катетера, недоношенность, сложные операции, аритмии, обезвоживание, опухоли, инфекции (менингит, абсцесс, пневмония, остеомиелит, гематогенная грибковая инфекция, пиелонефрит) и некротизирующий энтероколит.

С большой вероятностью тромботические осложнения у новорожденных могут развиваться при сочетании нескольких факторов риска нарушений в системе гемостаза [4, 5].

Геморрагическая болезнь новорожденных – это геморрагический синдром, возникающий в результате нарушений витамин К-зависимого синтеза

протромбина и факторов II фазы свертывания крови (VII, IX и X). По МКБ-10 заболевание обозначено в рубрике P53: геморрагическая болезнь плода и новорожденного (недостаточность витамина К у новорожденного). Частота ее составляет от 0,25–0,5 % до 1–3 %, а в случаях профилактического парентерального введения витамина К – частота менее 0,01 %. Частота поздней формы — от 4 до 10 на 10 000 новорожденных [6].

Клиническая картина:

- мелена;
- рвота желудочным содержимым цвета “кофейной гущи”;
- иногда маточное кровотечение у новорожденных девочек;
- кефалогематома;
- кровотечение при отпадении остатка пуповины;
- кровоизлияния в мозг, легкие, печень, надпочечники.

Обильные кровотечения проявляются бледностью кожи и слизистых оболочек, тахикардией, признаками постгеморрагической анемии. При несвоевременном оказании помощи ребенок может погибнуть от геморрагического шока вследствие острой кровопотери. Кожные и подкожные геморрагии (пурпура) в виде петехий, распространенных экхимозов встречаются реже.

Большинство исследователей по срокам возникновения витамин К-зависимого ГрБН выделяют три формы:

- ранняя (1-е сутки жизни): кефалогематома, кровотечения из сосудов пуповины, внутричерепные кровотечения;
- классическая (2-7 дни жизни): мелена, рвота кровью, кровотечения из сосудов пуповины и из носа;
- поздняя (со 2-4 недели и в течение 1-го года жизни, чаще – до 6 месяцев): часты распространенные внутричерепные и тяжелые желудочно-кишечные кровотечения.

Недоношенность является одним из предрасполагающих факторов раннего развития ГрБН за счет ограниченного синтеза протромбина и факторов свертывания. ГрБН также может осложнять течение гипоксических и инфекционных состояний у новорожденных. Уровень витамин К-зависимых факторов у детей может быть резко сниженным в связи с назначением матери в последние недели беременности не прямых антикоагулянтов, противосудорожных препаратов, барбитуратов, а также при патологии плаценты, поздних токсикозах беременности на фоне измененного эстрогенного фона.

Поздняя геморрагическая болезнь также связана с дефицитом витамина К у детей грудного возраста, как правило не получавших профилактику витамином К в первые дни жизни. Однако более частой причиной поздней формы ГрБН является вторичный дефицит витамина К, обусловленный патологическими состояниями и заболеваниями у ребенка (длительная диарея; муковисцидоз; целиакия; атрезия желчных ходов; гепатит; дефицит α 1-антитрипсина; другие заболевания с синдромом мальабсорбции; при массивной и продолжительной антибиотикотерапии, приводящей к дисбиозу кишечника; пролонгированном применении у детей противосудорожных препаратов; длительном парентеральном питании ребенка) [1].

Диагностика

Специфического теста для диагностики нет. Как правило, новорожденные с дефицитом витамина К имеют нормальный уровень фибриногена, антитромбина, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Плазменная концентрация PIVKA-II повышается при дефиците витамина К, однако рутинно этот тест недоступен. На практике ГрБН устанавливается на основании клинической картины: наличия кровотечения, нормального количества тромбоцитов, нормальной плазменной концентрации фибриногена, удлинением ПВ и снижением ПИ. Диагноз подтверждается при получении положительной

динамики в состоянии новорожденного при введении витамина К (прекращение кровотечения, быстрое снижение уровня ПВ) [3].

Терапия

Для лечения ГрБН применяется витамин К1 (фитоменадион) 1-2 мг или 0,3 мг/кг массы тела внутривенно/внутримышечно/подкожно (таблица 3). Применяют также викасол. Эффект наступает через 3–4 часа. Для купирования кровоточивости 1%-ный раствор викасола вводят внутримышечно или внутривенно в дозе 1–2 мг/кг/сут, в 2 введения через каждые 12 часов, допустимо 3-кратное введение.

Таблица 3: Дозировка препарата фитоменадион для внутривенного введения

Вес ребенка	Доза (мг)	Объем (мл)
1 кг	0,4	0,04
1,5 кг	0,6	0,06
2 кг	0,8	0,08
2,5 кг	1,0	0,1
более 2,5 кг	1,0	0,1

Новорожденным с проявлениями геморрагической болезни необходим покой, по показаниям – обеспечение адекватной оксигенотерапии. Рекомендовано кормление грудным молоком в соответствии с возрастными потребностями, 7–8 раз в сутки (содержание большого количества тканевого тромбопластина (фактор свертывания III) обуславливает хороший гемостатический эффект при желудочно-кишечных кровотечениях).

При тяжелых формах ГрБН со значительной кровопотерей, клиникой постгеморрагической анемии и сердечно-сосудистой недостаточности с целью восполнения объема циркулирующей крови, коррекции анемии и

метаболических нарушений проводится инфузионная терапия, по показаниям – кардиотоническая поддержка и ИВЛ [6].

Профилактика

Согласно исследованиям, внутримышечное профилактическое введение витамина К1 сопровождалось частотой развития витамин К-зависимого кровотечения в 1 случае на 845 тысяч новорожденных, при пероральном введении препарата – в 1 случае на 232 тысячи, а при отсутствии профилактики сопровождалось значительно более высокой частотой – 1 случай на 8,5 тысяч новорожденных. Частота ГрБН без профилактики витамином К1 может составлять 1 на 200-400 новорожденных.

В настоящее время принята тактика профилактического назначения витамина К новорожденным группы риска развития ГрБН (хроническая внутриутробная гипоксия плода; асфиксия в родах; новорожденные с родовой травмой ЦНС, спинного мозга, костей черепа; недоношенные и переношенные дети; доношенные дети с признаками морфофункциональной незрелости, задержка внутриутробного развития и недостаточности питания; новорожденные с высоким риском ВУИ или с проявлениями ВУИ; новорожденные от матерей, которые в поздние сроки беременности принимали антикоагулянты, фенobarбитал, ацетилсалициловую кислоту и другие препараты, оказывающие негативное влияние на гемостаз плода и новорожденного; дети матерей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, длительно получавших лечение антибиотиками широкого спектра). Всем новорожденным группы риска в первые часы после рождения показано внутримышечное введение викасола в дозе 1 мг/кг (или витамин К1 в дозе 1 мг) и повторно через неделю.

Нельзя оспорить пользу рутинного введения витамина К всем здоровым новорожденным в дозе 2 мг внутрь на первые, четвертые, десятые и 28-42 сутки жизни. Однократное внутримышечное введение витамина К предотвращает классическую форму геморрагической болезни новорожденного.

Эффективность перорального приема (однократно или многократно) никогда не исследовалась в рандомизированных исследованиях и ненадежно, особенно у детей с холестазом.

Раннее (в первые 30 мин после рождения) прикладывание ребенка к груди также является эффективным методом профилактики ГрБН, которое способствует уменьшению риска снижения уровня витамин К-зависимых факторов, ускорению заселения кишечника микрофлорой, синтезирующей витамин К₂, что в конечном итоге позволяет предотвращать кровоточивость в желудочно-кишечном тракте новорожденного.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание – процесс, ассоциированный с системным воспалением и характеризующийся перераспределением коагуляционного потенциала в виде тромбоза микроциркуляторного русла, полиорганной недостаточностью и кровотечением. При этом происходит потребление факторов II, V, VIII, XIII и фибриногена, а также тромбоцитов.

Причины ДВС:

- сепсис, шок, асфиксия в родах (гипоксия, ацидоз, гипотермия);
- высвобождение тканевого тромбопластина (преждевременное отслойка плаценты, гипоксия, опухоли);
- локализованные тромбозы (гигантские гемангиомы, тромбозы почечных вен);
- ограниченное органом внутрисосудистое свертывание (некротизирующий энтероколит).

Клиническая картина

В отличие от кровотечений, обусловленных дефицитом витамина К или наследственным дефицитом факторов свертывания, ДВС развивается на фоне имеющегося патологического состояния, когда текущий процесс осложняется повышением активности тканевого фактора, выделением цитокинов и

избыточной продукцией тромбина. Особенно часто наблюдается у недоношенных новорожденных.

Стадии ДВС:

I – гиперкоагуляционная стадия;

II – переходная стадия;

III – гипокоагуляционная стадия или стадия фибринолитического кровотечения и афибриногенемии.

Клиническая картина I стадии ДВС неспецифична, мало отличается от общих проявлений основного заболевания и его осложнений и как правило, характеризуется полиорганной дисфункцией. Диагностика I стадии ДВС у новорожденных затруднительна из-за скоротечности этой фазы, а также возможности прохождения ее внутриутробно.

В клинической картине заболевания при II (переходной) и, особенно, III (гипокоагуляционной) стадиях ДВС, наблюдается усугубление полиорганной дисфункции, проявляющейся тяжелой дыхательной и сердечной, печеночно-почечной, надпочечниковой недостаточностью вплоть до развития шока, когда наступает срыв адаптационных механизмов и разбалансирование гемостаза. Коагулопатическое кровотечение, возникающее на этом фоне, остановить практически невозможно. При этом клинические симптомы следующие: бледность, централизация кровообращения, ацидоз, гипоксия, гипотермия, артериальная гипотония, олигурия. Отмечаются петехии и экхимозы, в тяжелых случаях распространенные кровоизлияния в кожу и слизистые, возможны легочные и внутричерепные кровоизлияния, а также тромбозы периферических или центральных сосудов с некрозами или гангреной [5].

Диагностика ДВС

Для лабораторной картины ДВС характерно удлинение ПВ и АЧТВ, увеличение содержания ПДФ, увеличение уровня D-димеров, сниженная концентрация фибриногена (<2 г/л), тромбоцитопения (150×10^9 /л), истощение

факторов V и VIII, а также увеличение количества комплексов тромбин/антитромбин.

Наибольшие сдвиги в системе гемостаза отмечаются во II и III стадиях ДВС. Во II стадии показатели гемостазиограммы носят разнонаправленный характер – с одной стороны отмечается нарастание гиперкоагуляции, с другой, наоборот наблюдается снижение активности факторов свертывания и гипокоагуляции. Время свертывания крови и АЧТВ в этой стадии могут оставаться уменьшенными или быть в пределах нормы. ПТИ снижается до 50 % и ниже, уровень фибриногена снижается до 0,9–1,1 г/л и ниже. ТВ увеличивается, что вызвано как гипофибриногемией, так и антитромбиновым и антиполимеразным действием некоторых ПДФ.

Терапия

Лечение ДВС у новорожденных предполагает лечение основного заболевания (оксигенотерапия методами вспомогательной вентиляции легких или ИВЛ, адекватная антибактериальная терапия, инфузионная терапия и др.); восстановление микроциркуляции паренхиматозных органов (кардиотоническая поддержка, восполнение объема циркулирующей крови, восстановление диуреза и др); купирование клинических проявлений геморрагического синдрома методом гемотрансфузионной терапии (СЗП 10-20 мг/кг массы тела в сутки, криопреципитат, концентрат тромбоцитов). Польза лечения гепарином спорна и ограничена при коагулопатии потребления преимущественным тромбированием. Дозировка гепарина: вначале 25-50 ЕД/кг массы тела внутривенно, затем постоянная инфузия 10-20 ЕД/кг массы тела/час. Необходим тщательный лабораторный мониторинг (цель: АЧТВ 40 секунд).

Профилактика

- проведение эффективной антибактериальной терапии согласно клиническим протоколам и результатам бактериологических исследований: цефалоспорины 3-4 поколения, пенициллины широкого

- спектра действия с ингибитором бета-лактамаз, аминогликозиды (амикацин), карбапенемы, оксазолидинон (линезолид, зивокс);
- обеспечение микробиологического контроля в динамике (кровь, спинномозговая жидкость, эндотрахеальная трубка, моча, содержимое кишечника и т.д.);
 - проведение иммуномоделирующей терапии (иммуноглобулин в/венный);
 - поддержание оксигенации, гемодинамических и метаболических констант;
 - дотация АТ III (СЗП, препараты антитромбина III человеческого);
 - ингибирование протеаз (используется все реже);
 - профилактика катетеризационного тромбоза.

Внутрижелудочковые кровоизлияния. В основе патогенеза ВЖК лежит:

- гипоксия, незрелый герминальный матрикс ;
- ишемия/реперфузия (инфузия при гипотензии);
- флюктуация мозгового кровотока (ИВЛ);
- увеличение мозгового кровотока (высокое АД, анемия, гиперкарбия);
- увеличение мозгового венозного давления;
- нарушение структурно-функционального состояния эритроцитов;
- «оксидативный стресс»;
- нарушения гемостаза (дисфункция тромбоцитов и гипокоагуляция);
- инволюция капилляров;
- избыточная фибринолитическая активность.

Клиническая картина:

Для ВЖК характерны: выбухание большого родничка, мышечная гипотония, исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, приступы апноэ, патологическая глазная симптоматика (нистагм, неподвижность взора, отсутствие реакции зрачков на свет и др.), снижение артериального давления, судороги, повышение температуры.

Механизм ВЖК у новорожденного включает изменения в мозговом кровотоке, повышение хрупкости капилляров герминативного матрикса, окислительные повреждения эндотелия и нарушения гемостаза.

Кровоизлияния, как правило, симметричные, локализируются в эпендиме наружной стенки боковых желудочков, в зародышевом слое хвостатого ядра, чаще в бороздке между хвостатым ядром и зрительным бугром. Локализация кровоизлияний у недоношенных детей именно в этой зоне обусловлена анатомическими особенностями строения и кровоснабжения ее у плодов до 35-ти недель беременности. В ней располагается хорошо васкуляризованная ткань – герминальный матрикс, сосуды которого состоят из одного слоя эндотелия и не защищены окружающими тканями. В связи с этим при повышении внутримозгового или артериального давления, венозном застое крови возникают диапедезные субэпендимальные кровоизлияния. Этому способствует и особое кровоснабжение мозга в указанной области, где имеется своя венозная сеть, причем оттекающие отсюда вены впадают в одну центральную вену под острым углом, в результате чего нарушается кровоток. Разрушение эпендимы приводит к прорыву крови в желудочки мозга. Источниками ВЖК, кроме герминального матрикса, являются сосудистые сплетения боковых желудочков (преимущественно у доношенных детей) и перивентрикулярные кровоизлияния, прорывающиеся в боковые желудочки мозга [5].

Диагностика

Степень ВЖК, наличие острой постгеморрагической вентрикуломегалии и постгеморрагической гидроцефалии определяется на основании данных нейросонографии, а при необходимости других методов нейровизуализации, имеющихся в учреждении здравоохранения (нейросонография, КТ, МРТ) с учетом клинической картины. Также необходимы консультации окулиста и нейрохирурга.

Лечение

- обеспечение оптимальных условий выхаживания (температурный режим, влажность, максимальная защита от всех видов внешних раздражителей), минимальная агрессивность лечения;
- проведение адекватной вентиляции легких; поддержание стабильного уровня системной и церебральной гемодинамики;
- профилактика и лечение судорог;
- наличие коагулопатии требует заместительной терапии (СЗП, криопреципитат или концентрат тромбоцитов).

Профилактика

Для профилактики ВЖК у недоношенных детей следует избегать значительных колебаний системного АД и резких изменений и интенсивности церебрального кровотока, что требует ранней интубации детей с РДС, минимума манипуляций с детьми, использования седации у детей на ИВЛ, предотвращения быстрого внутривенного введения жидкости. Частоту и тяжесть ВЖК несколько снижают такие препараты, как ибупрофен и индометацин, применяемые у детей с функционирующим артериальным протоком. Ранний перевод детей на самостоятельное дыхание с СРАР-поддержкой, а также минимизация среднего давления в дыхательных путях при проведении ИВЛ позволяют редуцировать развитие ВЖК у недоношенных.

Назначение кортикостероидов в антенатальном периоде, по мнению ряда исследователей, также является важным фактором профилактики развития ВЖК. Их действие может быть связано с непосредственным эффектом созревания на ткань мозга, но также могут быть задействованы и другие факторы, такие как уменьшение тяжести заболевания легких и снижение потребности в инотропных препаратах.

Неонатальная тромбоцитопения. Частота возникновения неонатальной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<150 \times 10^9 / \text{л}$) и тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9 / \text{л}$) составляет в

отделении интенсивной терапии 20-35% детей и до 75% у недоношенных с массой тела менее 1000 г.

Симптомами тромбоцитопении новорожденных являются генерализованные петехии, мелена, аспират из желудка с кровью. Большие кровотечения (гематомы, внутричерепные кровотечения) встречаются, как правило, только при тромбоцитопении $<20 \times 10^9/\text{л}$ или при сопутствующей коагулопатии.

У здорового ребенка тромбоцитопения указывает на иммунную форму заболевания, у тяжело больного новорожденного – на инфекционную причину.

Мегакариоцитарные тромбоцитопении (нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге) представлены следующими формами:

- трансиммунная (аутоиммунная) – развивается вследствие диаплацентарного переноса аутоантител матери. У матери наличествует тромбоцитопения. Тяжелые, особенно интракраниальные кровотечения, редки. В лечении используют внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг в течение 2-3 дней, глюкокортикостероиды в стандартной дозе 2 мг/кг в сутки или пульс терапия метилпреднизолоном 15-30 мг/кг в сутки в течение 3 дней, трансфузия концентрата тромбоцитов в неотложных случаях (стабильные недоношенные с числом тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, больные недоношенные с числом тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, стабильные новорожденные с числом тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$, при небольших вмешательствах (люмбальная пункция) с числом тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, для подготовки к хирургическому вмешательству с числом тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$).
- аллоиммунная (фетальная/неонатальная и неонатальная) – заболевание патогенетически основано, как и при ГБН, на сенсibilизации матери к специфическим антигенам тромбоцитов ребенка. Материнские антитела могут вызывать тромбоцитопению еще внутриутробно или после

рождения со склонностью к кровотечениям или без нее. Петехиальные кровотечения, экхимозы и гематомы, прежде всего, на подвергающихся механической нагрузке местах (волосистая часть головы, ягодицы, паховые складки), мелена, аспират из желудка с кровью, внутримозговые кровоизлияния встречаются приблизительно в 10-30% случаев. Примерно половина всех внутримозговых кровоизлияний встречается еще до рождения ребенка. Все лабораторные данные, за исключением тромбоцитов, нормальны. Диагноз подтверждается серологическим обнаружением специфических антигенов тромбоцитов. Число тромбоцитов у матери нормальное. Терапия начинается пренатально. Из-за частоты осложнений трансфузия тромбоцитов посредством кордоцентеза уступила место лечению беременных иммуноглобулинами и/или стероидами.

- изоиммунная, вследствие продукции изоантител к антигенам плода у женщин с тробастенией Гланцмана, синдромом Бернара-Сулье;
- тромбоцитопения, связанная с фетальным эритроастьозом или заменным переливанием крови;
- тромбоцитопения при инфекциях, механизм развития которой включает гипоплазию мегакариоцитов, снижение продукции тромбоцитов, повышение разрушения тромбоцитов вследствие спленомегалии, ДВС-синдром;
- лекарственно-индуцированная тромбоцитопения у матери (лекарственные средства-гаптены могут приводить к развитию тромбоцитопении не только у матери, но и у плода).

Наследственные тромбоцитопении

- сцепленные с полом;
- аутосомно-наследуемые.

Амегакариоцитарные тромбоцитопении

- с аномалиями развития (с двухсторонним отсутствием лучевой кости, с микроцефалией);
- без аномалий развития;
- при краснушной эмбриофетопатии;
- ассоциированные с синдромами трисомии.

Генерализованное поражение костного мозга

- аплазия костного мозга;
- инфильтрация костного мозга (болезни накопления, врожденный лейкоз);
- метаболические болезни.

Для коррекции тромбоцитопении показана заместительная гемотрансфузионная терапия. Концентрат тромбоцитов, полученный методом тромбоцитафереза, содержит $2-4 \times 10^{11}$ /л тромбоцитов объемом 250-300 мл. Для заместительной терапии новорожденным показана доза 10-15 мл/кг массы тела, которая увеличивает уровень тромбоцитов на $20-50 \times 10^9$ /л при отсутствии продолжающегося потребления. Новорожденным обычно назначают 30-50 мл КТ на одно внутривенное введение. В случаях гемотрансфузии следует помнить об опасности ЦМВ-инфекции, особенно у недоношенных и детей с иммунодепрессией. Профилактикой вирусных инфекций служит применение компонентов крови от ЦМВ-негативных доноров и максимальная деплеция лейкоцитов. Обе меры снижают частоту инфицирования ЦМВ до 90%, остающийся риск – 1,5-3% [6].

Болезнь гиалиновых мембран и болезни печени. У новорожденных с БГМ наблюдается усиление внутриальвеолярного и внутрисосудистого отложения фибрина, что указывает на роль активации коагуляции в патогенезе БГМ. Определяется взаимосвязь между повышением уровня тромбина, снижением уровня антитромбина и клинической тяжестью течения БГМ.

Тяжелые заболевания печени (например, фетальный гепатит) у новорожденных редки, но их клинические проявления обусловлены

недостаточностью синтеза факторов, плохим клиренсом активированных факторов, активацией коагуляции и фибринолитической системы, снижением синтеза белков гемостаза. Коагулопатии при болезнях печени добавляются к её физиологической незрелости. Причины неонатальной дисфункции печени: наследственные заболевания, гипоксическое повреждение, вирусные инфекции, шок, водянка и осложнения парентерального питания. В качестве лабораторных признаков – удлинение ПВ и низкие концентрации факторов коагуляции. Тромбоцитопения при неонатальных болезнях печени развивается из-за нарушенной продукции тромбоцитов, иммунного разрушения тромбоцитов и их секвестрации в селезенке. Вторичная недостаточность витамина К развивается особенно часто у новорожденных с атрезией желчевыводящих путей, как результат нарушений утилизации кишечной абсорбции витамина К [2].

В этих случаях гепатомегалия возможна в качестве единственного раннего клинического признака. Кроме этого, отмечаются повышение уровней трансаминаз и прямого билирубина. При этом генерализованный геморрагический диатез не купируется витамином К, кроме новорожденных с холестатической патологией печени. Заместительная терапия (СЗП, криопреципитат, концентрат тромбоцитов, концентраты факторов свертывания) является поддерживающей, адекватная терапия зависит от этиологии поражения печени.

Аналогичные механизмы гемостазиопатий характерны для шока различного генеза, эритробластоза, галактоземии, тирозинемии, наследственной нетолерантности к глюкозе.

Тромбофилии – это наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. Тромбоз – патологическое состояние, обусловленное аномальным формированием тромба в кровеносном сосуде. Наиболее частые манифестации тромбофилии в период новорожденности: ДВС-синдром,

тромбозы церебральные, почечных вен, нижней полой и пупочной вен, катетеризированных вен; могут осложнять хирургическое вмешательство. Тромботические осложнения более часто развиваются у новорожденных от матерей с диабетом и антифосфолипидным синдромом. Для лечения используется гепаринотерапия, тромболитическая терапия и тромбэктомия. Низкомолекулярные гепарины предпочтительнее стандартной терапии гепарином ввиду отсутствия необходимости постоянного мониторингования АЧТВ и значительно ниже частота развития серьезных кровотечений [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гематология/Онкология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой – Москва ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2004. – 792 с.
2. Maer, R. F. Neugeborenenintensivmedizin : Evidenz und Erfahrung / R.F. Maer, M. Obladen. – Springer, 2017. - 9. ueberarbeitete Aufl.
3. Puckett, R. M. (2000) Prophylactic vitamin K1 for vitamin K deficiencybleeding in neonates / R. M. Puckett, M. Offringa. - Cochrane Database Syst Rev: CD002776
4. Геморрагические нарушения у новорожденных детей : учеб.-метод. пособие / А. Н. Горячко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 58 с.
5. Andrew, M. 1997 from Avery,s Neonatology / M. Andrew. - 2005 p.1192.
6. Schimpf, J. Kompendium Kinderanaesthesie / J. Schimpf, D. Grass, V. Sollmann. – Springer, 2018. - 2. Aufl.