

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра педиатрии

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 4 курса медико-диагностического факультета
и 5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов,
врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-неонатологов,
врачей анестезиологов-реаниматологов**

**Гомель
ГомГМУ
2015**

УДК 616-053.3-005.1+616.15(072)

ББК 54.11+57.31я73

Г 33

Авторы:

*О. А. Румянцева, А. И. Зарянкина, Л. В. Кривицкая, Т. Е. Бубневич,
И. М. Малолетникова, А. А. Козловский, С. С. Ивкина*

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, врач-иммунолог отделения иммунопатологии
и аллергологии Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

С. В. Зыблева;

кандидат медицинских наук, врач кабинета функциональной диагностики
Гомельской областной детской клинической больницы

Н. А. Скуратова

Геморрагические расстройства у новорожденных: учеб.-метод. посо-
Г 33 бие для студентов 4 курса медико-диагностического факультета и
5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов, врачей-интернов,
клинических ординаторов, врачей-неонатологов, врачей анестезиологов-
реаниматологов / О. А. Румянцева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 44 с.
ISBN 978-985-506-760-4

В учебно-методическое пособие содержатся современные взгляды на систему гемостаза, особенности становления данной системы в различные периоды жизни, классификацию геморрагических расстройств с подробным описанием патогенетических механизмов развития и особенностями клинических проявлений различных геморрагических заболеваний у детей периода новорожденности, алгоритм urgentных мероприятий при геморрагическом синдроме в неонатальном периоде.

Предназначено для студентов 4 курса медико-диагностического факультета и 5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-неонатологов, врачей анестезиологов-реаниматологов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 24 июня 2015 г., протокол № 4.

**УДК 616-053.3-005.1+616.15(072)
ББК 54.11+57.31я73**

ISBN 978-985-506-760-4

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений	4
Введение	5
Классификация геморрагического синдрома у новорожденных	5
Система гемостаза	6
Особенности гемостаза у плода и новорожденного	10
Геморрагическая болезнь новорожденных.....	20
Гемофилия.....	25
Болезнь Виллебранда	27
Тромбоцитопеническая пурпура	28
Тромбоцитопатии	31
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.....	32
Литература	38
Приложения	39

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ	— аденозиндифосфат
АНД	— антикоагулянты непрямого действия
АПС	— активированный протеин С
АПТВ	— активированное парциальное тромбопластиновое время (синоним АЧТВ)
АТ	— антитромбин III
БВ	— болезнь Виллебранда
ГрБН	— геморрагическая болезнь новорожденных
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
КПК	— концентрат протромбинового комплекса
МНО	— международное нормализованное отношение
НГ	— нефракционированный гепарин
НО	— нормализованное отношение
ПАИ-1	— ингибитор активатора плазминогена 1 типа
ПАИ-2	— ингибитор активатора плазминогена 2 типа
ПВ	— протромбиновое время
ПгG2	— простогландин G2
ПгH2	— простогландин H2
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПТ	— протромбиновый тест
ПО	— протромбиновое отношение
ПТИ	— протромбиновый индекс
СЗП	— свежезамороженная плазма
ТАП	— тканевой активатор плазминогена
ТВ	— тромбиновое время
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ФВ	— фактор Виллебранда
PIVKA	— Proteins Induced by Vitamin K Absence or Antagonists

ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза занимает особое место среди физиологических систем организма. Прежде всего, она является связующим звеном, «объединяя» организм в одно целое. Патологические изменения в любой из систем организма всегда сопровождаются нарушениями гемостаза. Особое значение система гемостаза имеет в период новорожденности, подвергаясь серьезным ежедневным изменениям. Большинство показателей гемостаза достигают значений взрослого человека только в возрасте одного года. Незнание практикующими врачами этих особенностей приводит к неправильной трактовке показателей гемостаза у новорожденных и, соответственно, к неправильной терапии.

Одной из проблем периода новорожденности является трудность получения образцов крови для проведения лабораторных исследований, так как в большинстве лечебных учреждений для проведения лабораторных исследований используется относительно большое количество крови, что, особенно в реанимационных отделениях, приводит к анемизации новорожденных, затрудняет эффективный контроль системы гемостаза. Решение проблемы заключается в использовании системы микротестов. Знание физиологии и патологии системы гемостаза новорожденных позволяет практикующим врачам более эффективно проводить терапию самых разнообразных патологических состояний, развивающихся в периоде новорожденности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Заболевания, сопровождающиеся геморрагическим синдромом новорожденных — группа разнообразных по происхождению болезней, основное клиническое проявление которых — повышенная кровоточивость.

Выделяют геморрагические расстройства у новорожденных первичные и вторичные (симптоматические). К первичным геморрагическим расстройствам относят геморрагическую болезнь новорожденных, наследственные коагулопатии (гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатия). К вторичным — ДВС-синдром, геморрагические симптомы при коагулопатиях, тромбоцитопениях, инфекциях, дефиците витамина К.

Причины кровоточивости в периоде новорожденности разнообразны и обусловлены влиянием следующих факторов:

- преимущественное повреждение коагуляционного звена гемостаза;
- преимущественное повреждение тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза;
- нарушения гемостаза смешанного генеза.

Заболевания с геморрагическим синдромом у новорожденных с указанием области нарушения и характера нарушений гемостаза приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Классификация геморрагического синдрома у новорожденных

Область нарушения гемостаза	Характер нарушений гемостаза	Заболевания
Коагулопатии	Первичные	ГрБН Дефицит фактора VII Гемофилии БВ Гипофибриногенемия, афибриногенемия, дисфибриногенемия Дефицит фактора XIII
	Вторичные	Вторичная витамин К-зависимая коагулопатия при длительном ПП и тяжелых заболеваниях печени с холестазом Коагулопатия при заболеваниях печени
Тромбоцитопении	Первичные	Изоиммунная тромбоцитопения Трансиммунная тромбоцитопения Синдром Вискотта — Олдрича Гипомегакариоцитоз, амегакариоцитоз
	Вторичные	Тромбоцитопения при синдроме системного воспалительного ответа (инфекции, шок) Лекарственная тромбоцитопения
Тромбоцитопатии	Первичные	Наследственные
	Вторичные	Преимущественно лекарственные
Сочетанная гипокоагуляция и тромбоцитопения	Вторичный	ДВС-синдром при инфекционных заболеваниях, гипоксии, ацидозе, остром гемолизе, остром лейкоцитоллизе, травме, ожогах и др.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза — биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, с другой — предупреждение и купирование кровотечений.

Компоненты системы гемостаза:

- сосудисто-тромбоцитарное звено;
- система свертывания крови (коагуляция);
- физиологические антикоагулянты;
- фибринолитическая система (тромболизис).

1. **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.** В механизме свертывания крови участвуют сосуды, ткань, окружающая сосуды и форменные элементы крови (главная роль принадлежит тромбоцитам, при недостаточном ко-

личестве последних или при их функциональной неполноценности развивается микроциркуляторный тип кровоточивости). Важнейшими функциями тромбоцитов являются адгезивно-агрегационная и ангиотрофическая.

Способность эндотелия сохранять кровь в жидком состоянии обеспечивается синтезом ингибитора агрегации тромбоцитов простациклина и отрицательным зарядом эндотелиальных клеток. Эндотелиальный белок тромбомодулин препятствует уже начавшейся коагуляции, основной функцией которого является инактивация тромбина и превращение (модификация) его в мощный активатор антикоагулянтной системы — протеин С. За счет этого происходит значимое снижение скорости коагуляционных реакций. Эндотелий участвует в фибринолизе за счет синтеза и выделения в кровоток тканевого плазминогенового активатора, который активирует плазминовую систему.

При повреждении происходит спазм мелких сосудов, который обусловлен сокращением гладкомышечных клеток, возникает рефлекторно и продлевается серотонином, тромбоксаном А₂, катехоламинами и другими вазоконстрикторами, которые появляются из эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Повреждение сосудов сопровождается быстрой активацией тромбоцитов, которая обусловлена появлением высоких концентраций АДФ (из поврежденных эритроцитов и сосудов), а также появлением коллагеновых и фибриллярных структур из субэндотелия. Контакт крови с коллагеном немедленно ведет к адгезии тромбоцитов, реализуемой с участием рецепторов GP-Ia, GP-Ib и фактора Виллебранда.

Под влиянием АДФ, тромбоксана А₂ и катехоламинов тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты, которые являются основой тромбоцитарной пробки.

Усилению агрегации способствует тромбин, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения. Агглютинация и агрегация сопровождается изменением формы тромбоцитов и появлением рецепторов на мембране тромбоцитов к фибриногену (GPIIb-IIIa), благодаря чему, в присутствии ионов Ca⁺⁺, последний связывает между собой активированные тромбоциты. Такая связь между активированными тромбоцитами не прочна. Именно поэтому такую агрегацию называют обратимой. Образование прочной тромбоцитарной пробки следует после вторичной агрегации, которая сопровождается секрецией из тромбоцитов PgG₂, PgH₂, тромбоксана А₂, ионов Ca⁺⁺, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), адреналина, норадреналина, фибриногена и многих других. Секреция этих веществ обусловлена активацией актомиозиновой системы тромбоцитов, что обуславливает выделение вышеперечисленных субстанций из тромбоцитов за счет повышения давления внутри тромбоцита. Кроме того, активация актомиозиновой системы ведет к ретракции (сокращению и уплотнению) тромбоцитарной пробки.

В норме кровотечение из мелких сосудов прекращается не более чем через 5 мин.

2. Коагуляционный гемостаз. При повреждении крупных кровеносных сосудов в коагуляционных реакциях принимают участие специальные белки, фосфолипиды (из тромбоцитарной мембраны), ионы кальция. Большинство белков, участвующих в коагуляции, являются проферментами (обозначаются римскими цифрами). Их активация осуществляется за счет протеолиза (они обозначаются римскими цифрами с добавлением буквы а, например, Па, Ха, Va и др.) (таблица 2).

Таблица 2 — Факторы свертывания крови

Фактор	Название фактора	Свойства и функции
I	Фибриноген	Белок-гликопротеид, который вырабатывается паренхиматозными клетками печени, превращается под влиянием тромбина в фибрин
II	Протромбин	Белок-гликопротеид, неактивная форма фермента тромбина, синтезируется в печени при участии витамина К
III	Тромбопластин	Липопротеид (протеолитический фермент), участвующий в местном гемостазе, при контакте с плазменными факторами (VII и Ca) способен активировать фактор X (внешний путь формирования протромбиназы). Превращает протромбин в тромбин
IV	Кальций	Потенцирует большинство факторов свертывания крови — участвует в активации протромбиназы и образовании тромбина, в процессе свертывания не расходуется
V	Проакцелерин	Ас-глобулин, образуется в печени, необходим для образования протромбиназы
VI	Акцелерин	Потенцирует превращение протромбина в тромбин
VII	Проконвертин	Синтезируется в печени при участии витамина К, в активной форме вместе с факторами III и IV активирует фактор X
VIII	Антигемофильный глобулин А	Сложный гликопротеид, место синтеза точно не установлено, активирует образование тромбопластина
IX	Антигемофильный глобулин В (Фактор Кристмаса)	Бета-глобулин, образуется в печени, участвует в образовании тромбина
X	Тромботропин (Фактор Стюарта-Прауэра)	Гликопротеид, вырабатывается в печени, участвует в образовании тромбина
XI	Предшественник плазменного тромбопластина (Фактор Розенталя)	Гликопротеид, активирует фактор X.
XII	Фактор контактной активации (Фактор Хагемана)	Активатор пусковой реакции свертывания крови и кининовой системы (начинает и локализует тромбообразование)
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Фибриназа, стабилизирует фибрин в присутствии кальция, катализирует трансаминирование фибрина (переводит нестабильный фибрин в стабильный)
	Фактор Флетчера	Плазменный прекалликреин, активирует факторы VII, IX, переводит кининоген в кинин
	Фактор Фитцджеральда	Кининоген, в активной форме (кинин) активирует фактор XI
	Фактор Виллебранда	Компонент фактора VIII, вырабатывается в эндотелии, в кровотоке, соединяясь с коагуляционной частью, образует полноценный фактор VIII (антигемофильный глобулин А)

Факторы, синтезируемые в печени:

- витамин К-зависимые факторы: II, VII, IX, X;
- чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII;
- факторы контакта: XII, XI, ВМ-кининоген, прекалликреин;
- факторы — сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, VII, II, плазмин.

Процесс свертывания крови — цепь последовательных ферментативных реакций, в которой проферменты, активируясь, способны активировать другие факторы свертывания крови. Процесс коагуляции — каскад ферментативных реакций, условно разделенный на внутренний и внешний механизмы. Конечным продуктом коагуляционных реакций и по внешнему и по внутреннему механизму является фибрин.

Схема свертывания крови приведена в приложении 1.

3. Физиологические антикоагулянты. Физиологические антикоагулянты разделяют на первичные и вторичные.

Первичные антикоагулянты (антитромбин III, протеин C, протеин S, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), кофактор гепарина II) всегда присутствуют в крови. Вторичные образуются в результате коагуляционных реакций (продукты деградации фибриногена и фибрина), которые тормозят конечный этап коагуляции.

Антитромбин III — обладает антикоагулянтным действием только в комплексе с гепарином, блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин. Дефицит АТ — риск развития венозных тромбозов.

Кофактор гепарина II — действие усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином, но клиническая значимость его невелика.

Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI) — тормозит образование фактора Xa по внешнему механизму коагуляции.

Антикоагулянтная система протеина C — цепь последовательных биохимических реакций. Образующийся в процессе коагуляции тромбин связывается на эндотелии с мембранным гликопротеином — тромбомодулином, и вследствие этого теряет всю свою коагуляционную активность, но сохраняет способность активировать протеин C.

После этого активированный протеин C с протеином S в качестве кофактора на фосфолипидной поверхности расщепляет фактор Va и фактор VIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма.

4. Система фибринолиза. Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате свертывания крови, в дальнейшем подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови, происходит восстановление проходимости сосудов. Кроме того, фибринолитическая система контролирует заживление ран и выполняет ряд других важных функций.

Фибринолиз включает 4 компонента: основной фермент — плазмин, пламиноген (неактивный предшественник пламина), активаторы пламиногена, ингибиторы пламиногена.

Активация плазминогена может происходить по внешнему и внутреннему механизму.

Система гемостаза приведена в приложении 2.

Основные осложнения патологии гемостаза:

1. Кровотечение (при тромбоцитопении или дисфункции тромбоцитов, БВ, гемофилии А (В), клинической манифестации ДВС).

2. Внутрисосудистое свертывание крови (артериальные, венозные и смешанные тромбозы обусловленные тромбофилией или без нее, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Формирование системы гемостаза в периоде внутриутробного развития проходит определенные этапы. Так, фибриноген удается обнаружить уже на 5 неделе онтогенеза, первые белки-прокоагулянты появляются у плода на 10–12 неделе внутриутробного развития, в эти же сроки проявляется способность крови эмбриона к свертыванию. Активность факторов свертывания (II, VII и X) в период 12–24 недель внутриутробного развития составляет 20–23 %, фактора IX — 14–40 % от аналогичных показателей у взрослых. На сравнительно низком уровне находятся и показатели функционального состояния (и прежде всего агрегации) тромбоцитов. В период физиологической беременности система гемостаза и у матери, и у плода функционирует относительно автономно, причем плацента оказывает лишь опосредованное влияние на состояние системы гемостаза у обоих. Доказано, что состояние этих систем разнонаправленное: в то время как система гемостаза матери характеризуется явлениями физиологической гиперкоагуляции, аналогичная система у плода имеет все признаки гипокоагуляции.

Гемостаз плода адаптирован не только к условиям внутриутробного пребывания, но также и к родовому стрессу. Как роды, так и ранний неонатальный период жизни ребенка представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном и биохимическом уровнях. К числу таких экстремальных влияний относят:

1. Сочетание родового стресса (болевого, травматического, холодового, антигенного) с соответствующим гормональным профилем.

2. Переход из состояния невесомости в гравитацию.

3. Переход на легочный тип дыхания с перестройкой всей системной гемодинамики, повышенное кровоснабжение левых отделов сердца, легких, мозга, мышц, надпочечников при ограничении притока крови к печени.

4. Повышенные потери воды и тепла с поверхности кожи и легких.

5. Переход на новый (энтеральный) тип питания.
6. Физиологическую полицитемию с последующей дополнительной гемоконцентрацией при потере массы тела.
7. Катаболическую направленность обменных процессов со сдвигом к ацидозу.
8. Повышенное разрушение клеток, прежде всего лейкоцитов, с выделением клеточных протеаз и других биологически активных веществ, приводящее к изменению функционирования всех систем организма, и включающее необходимость обеспечения тромбоза пупочных сосудов, то есть активацию системы гемостаза, с одной стороны, и поддержание жидкого состояния крови, с другой.
9. Стимуляцию в процессе родов острофазового ответа организма новорожденного.

Особенности гемостаза в раннем неонатальном периоде нельзя рассматривать изолированно от функциональных и метаболических перестроек в работе дыхательного аппарата, системы кровообращения, гормональных кризов, иммунитета и т. д. Процессы перестройки всех функциональных систем организма ребенка оказывают разнонаправленное воздействие на отдельные компоненты гемостаза, что отражается не столько на общем гемостатическом потенциале, сколько на отдельных его компонентах. К их числу относят изменение концентрации прокоагулянтов и спектра антикоагулянтов, изменение функциональной активности тромбоцитов в ответ на воздействие отдельных агрегантов, изменение характера взаимодействия между клетками — участниками гемостаза (прежде всего, взаимодействие в цепочке «тромбоцит — эндотелиоцит — макрофаг»). При этом организм здорового новорожденного сохраняет общий баланс в системе гемостаза, адекватный моменту адаптации. Существует несоответствие между повышенной свертываемостью цельной крови (*in vitro*) и удлинением всех коагуляционных тестов у новорожденных при использовании плазмы, что, по-видимому, связано именно с клеточными влияниями. Тромбоциты, эндотелиоциты и макрофаги под влиянием различных сигналов способны как активировать местно гемостаз, так и препятствовать тромбообразованию и коагуляции. В физиологических условиях гемостатическая ситуация в органе (регионе) определяется местными (клеточными) факторами, и она не всегда отражает общий гемостатический потенциал и совпадает с данными параметров, определяемых в образцах венозной крови и плазмы стандартными методами.

С точки зрения общего гемостатического потенциала в первые минуты и часы жизни ребенка преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с целым рядом особенностей, регистрирующихся в неонатальном периоде:

— стрессовой гиперкатехоламинемией (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбоиновой, калликреин-кининовой систем, а также системы комплемента);

- повышенным содержанием адренокортикотропного и соматотропного гормонов, ангиотензина II, альдостерона, способных стимулировать гемостаз;
- поступлением тканевого тромбопластина при отслойке плаценты;
- физиологической полицитемией;
- повышенной потерей воды с поверхности кожи, оказывающей влияние на реологические свойства крови;
- переходным состоянием системной гемодинамики, т. е. временным функционированием фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические свойства клеток крови и, следовательно, на их функцию;
- притоком крови с повышенным содержанием кислорода (аналогично реперфузии) в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты;
- транзиторной активацией гликолиза и ацидоза;
- повышенным эритродиерезом, приводящим к поступлению АДФ и других веществ, активирующих тромбоциты и усиливающих их адгезию;
- стимулирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов невысокой непрямой гипербилирубинемии, отмечаемой в эти сроки.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у плода и новорожденного имеет свои особенности.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у плода

1. Количество тромбоцитов в гестационном возрасте от 18-й до 30-й недели относительно ниже, чем у взрослых.
2. Размер, количество и время жизни тромбоцитов в крови у плодов старше 30 недель гестации достоверно не отличаются от таковых у взрослых людей.
3. Структура тромбоцитов из пуповинной крови (электронная микроскопия) не отличается от структуры тромбоцитов взрослых. Однако, концентрация серотонина и АДФ в плотных гранулах составляет менее 50% от уровня у взрослых.
4. Рецептор GPIIb-IIIa, обеспечивающий агрегацию тромбоцитов, появляется на их мембране на ранних сроках гестации.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у здоровых доношенных детей характеризуется:

1. Повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудистой стенки при высокой ее простациклиновой активности и способности синтезировать оксид азота (как известно, простациклин 12 и оксид азота ингибируют агрегацию тромбоцитов и способствуют вазодилатации).
2. Нормальным количеством тромбоцитов при рождении (количество тромбоцитов не отличается от их количества у взрослых), но к концу первого дня жизни отмечается некоторое их снижение при укороченной или нормальной длительности кровотечения.

3. Активацией тромбоцитов, свидетельством чего является повышение уровня в крови тромбоксана В, β -тромбоглобулина тромбоцитарного фактора.

4. Низкой функциональной активностью тромбоцитов к концу первых суток жизни: как адгезии (хотя уровень гликопротеина GP1b, определяющего эту способность, у них нормальный, а ФВ даже повышен в сравнении со взрослыми), так и агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином (хотя рецепторы GPIIb-IIIa, определяющие эту способность, есть в наличии). К концу 2-х суток жизни у здоровых новорожденных агрегация тромбоцитов с АДФ уже не отличается от таковой у взрослых.

5. Сниженной реакцией высвобождения внутритромбоцитарных факторов: снижением содержания эндогенных агонистов агрегации в гранулах, незрелостью и низким количеством мембранных α 2-адренорецепторов (50 % от числа у взрослых), образованием меньшего количества простагландинов, тромбоксана A2, вследствие более низкого уровня циклооксигеназы в тромбоцитах.

6. Ретракция кровяного сгустка у плодов и новорожденных не отличается от показателей у взрослых.

7. Более коротким временем кровотечения (наиболее объективный тест, отражающий взаимодействие тромбоцитов и сосудистой стенки *in vivo*).

Коагуляционное звено гемостаза у плода и новорожденного. Белки системы гемостаза синтезируются организмом плода *de novo*, так как они не проникают через плацентарный барьер. Концентрация большинства плазменных белков гемостаза становится измеряемой после 10 недель гестации и постепенно повышается по мере созревания плода. Активность витамин К-зависимых факторов, фактора XI и факторов контактной системы у плода более низкая, чем у взрослых. Следствием этого является более продолжительное АПТВ. У плода активность ФВ и фактора VIII снижена на ранних сроках гестации и повышается до нормы взрослого человека к моменту рождения. Некоторые коагуляционные белки (факторы XII и VII, прекалликреин, фибриноген) имеют фетальную форму. Особенностью фетального фибриногена является повышенное содержание сиаловой кислоты относительно его зрелой формы. Концентрация фибриногена у плода значительно ниже, чем у взрослых, и повышается постепенно. Здоровые дети рождаются с уровнем фибриногена, близким к его нормальному содержанию у взрослых, однако он может повышаться в течение первой недели жизни. Генерация тромбина у плодов и новорожденных замедлена и снижена, что напрямую связано с концентрацией протромбина и других прокоагулянтов.

Свертывающая система в неонатальном периоде характеризуется наличием количественных и качественных сдвигов, регистрируемых на всех уровнях коагуляции.

Отмечается тенденция к гиперкоагуляции цельной крови (укорочены ПВ и ТВ, регистрируется повышенное количество в крови 1, 2 фрагментов протромбина; пептида, активирующего протеин С; энзимов, ингибирующих ком-

плекс антитромбин III (АТ III) — тромбин; продуктов деградации фибриногена и фибрина [ПДФ]) и гипокоагуляции плазмы (низкий уровень плазменных факторов). Эта тенденция развивается на фоне:

- низкого уровня (в среднем 50–60 % от содержания в плазме у взрослых и детей старше одного месяца жизни) как прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторов), факторов контакта (XI, XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена — 20–50–70 % от содержания у детей одного года жизни), так и многих антикоагулянтов (АТ III, протеинов С, HS);

- нормального уровня V, XIII и I факторов. Как отмечалось, фибриноген при рождении представлен фетальным его вариантом, который, помимо повышенного количества сиаловых кислот, обладает меньшей активностью и потенцирует удлинение ТВ (хотя полностью значение фетального фибриногена не расшифровано);

- повышенного уровня VIII фактора и ФВ, концентрация которых в плазме при рождении даже выше, чем у взрослых.

Имеется тромбогенная направленность гемостаза при рождении:

- высокие концентрации V, VIII, XII факторов, свидетельствующие об активации внутреннего пути коагуляции;

- высокая ристоцетин-индуцируемая агрегация тромбоцитов, сохраняющаяся в течение всей первой недели жизни ребенка;

- повышенная агрегация тромбоцитов пуповинной крови, индуцированная АДФ, коллагеном, тромбином и арахидоновой кислотой, однако она варьирует и имеет тенденцию к более низким показателям относительно норм взрослых людей (так, в венозной крови уже через несколько часов после рождения она оказывается в 6 раз более низкой);

- присутствие именно в пуповинной крови больших агрегатов при использовании коллагена и адреналина, в то время как в венозной крови в течение всей первой недели жизни они вообще не определяются из-за меньшей доступности α -адренергических рецепторов;

- высокий (160 %) уровень ФВ, обеспечивающего прежде всего, адгезию к субэндотелию, микрофибриллам и коллагену в месте травмы сосудов, активированных первичными индукторами тромбоцитов. Его уровень адекватен высокой ристоцетин-агрегации. Концентрация и относительное содержание активных высокомолекулярных мультимеров ФВ в пуповинной крови выше, чем в крови детей старшего возраста и взрослых. Состав ФВ в пуповинной крови сходен с составом ФВ в пуле хранения эндотелия. Эта особенность, видимо, является причиной положительного теста агрегации тромбоцитов из пуповинной крови с малыми дозами ристоцетина и вносит вклад в укороченное время кровотечения у новорожденных.

Активация свертывающей системы приводит к парадоксальным изменениям в лабораторных тестах: с одной стороны, выявляется удлинение времени свертывания в одностадийном исследовании, с другой стороны, время свертывания цельной крови, исследованное различными методами,

укорочено по сравнению с нормальным у взрослых людей. Все эти данные свидетельствуют о том, что активация гемостаза в родах носит ограниченный и строго регулируемый характер.

Противосвертывающая система. Из трех важнейших ингибиторов тромбина — АТ III, кофактора гепарина II, α 2-макрोगлобулина, который играет большую роль у новорожденных, чем у взрослых, так как концентрация других ингибиторов относительно снижена. Антикоагулянтная активность крови у доношенного новорожденного представлена низким (55–60 % от уровня у взрослого) содержанием АТ III (его уровень достигает значений у взрослого к 6-месячному возрасту), существенным снижением содержания протеинов С и S на фоне повышенного в первые 10 дней жизни ребенка уровня гепарина.

Выраженная депрессия противосвертывающих механизмов четко демонстрирует склонность к тромбозам. Однако в первый день жизни у новорожденных отмечается повышенная антикоагулянтная активность. Наличие циркулирующего фетального антикоагулянта в пуповинной крови потенцирует активность кофактора гепарина II. Длительность циркуляции фетального антикоагулянта в крови новорожденного неизвестна, однако он в течение недели обнаруживается в крови недоношенных детей, больных респираторным дистресс-синдромом, у которых часто причиной патологии является недоразвитие сурфактанта. За исключением этих особенностей, активность ингибирования тромбина остается более низкой у новорожденных детей по сравнению со взрослыми.

Плазменная концентрация протеина С в неонатальном периоде значительно ниже, чем у взрослых, и остается сниженной в течение первого полугодия жизни. Концентрация общего протеина S у новорожденных также снижена, однако функционально это практически несущественно, потому что большая его часть находится в свободной форме. Уровень С4-связывающего протеина у новорожденных также низкий. В раннем детстве плазменная концентрация тромбомодулина повышена, в последующем (после десяти лет) она постепенно снижается до значений у взрослых. Существующая разница плазменных концентраций различных белков гемостаза у плодов и новорожденных объясняется сниженной продукцией и ускорением клиренса. Активация системы коагуляции в момент рождения не влечет за собой значимого потребления факторов свертывания крови и не является причиной низкой активности ряда компонентов гемостаза, а представляет собой жестко контролируемый, ограниченный процесс.

Фибринолитическая система крови. В неонатальном периоде концентрация плазминогена и α 2-антиплазмина достоверно ниже, чем у взрослых, в то время как уровень α 2-макрोगлобулина — выше. Начиная с 1-х суток жизни, их концентрация достоверно превышает нормальную для взрослых людей. Транзиторно (в пределах первого часа жизни) регистри-

руется резко повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых активаторов плазминогена), большое количество гепарина, ПДФ в крови. В то же время способность плазмы генерировать плазмин в ответ на воздействие различных активаторов фибринолиза снижена, что является следствием относительно низкого содержания плазминогена (50–60 % от уровня у детей старше одного месяца жизни и у взрослых). Этот показатель повышается до нормального к 6-месячному возрасту.

Выраженное влияние на активацию этой системы оказывает время перевязки пуповины. При ее перевязке через 3–5 мин после рождения активация фибринолитической системы отмечается у 80 % новорожденных, в то время как при ранней перевязке — лишь у 3 %. Таким образом, при рождении имеют место:

1. Существенные различия по ПВ и агрегации тромбоцитов между показателями пуповинной и венозной крови в первые сутки жизни, что, вероятно, отражает особенности механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влияние плацентарных факторов.

2. Разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающаяся с повышенной свертываемостью цельной крови.

Баланс в системе гемостаза сразу после рождения поддерживается несколькими механизмами. Тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза уравнивается:

- низкой прокоагулянтной активностью (главным образом за счет печеночных факторов);
- низкой адреналин-индуцированной агрегацией (ее связывают со снижением или блокадой адренорецепторов на тромбоцитах, что при гиперкатехоламинемии препятствует развитию тромбозов);
- низким содержанием плазминогена, возможно, связанным с его потреблением в ходе активного фибринолиза;
- низким уровнем фактора адгезии — фибронектина;
- повышенным содержанием ПДФ, выступающих в качестве антикоагулянта и антиагреганта.

Тромботическим осложнениям также препятствуют транзиторная гипокальциемия, отмечаемая в эти же сроки, задержка воды вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона, повышенное кровоснабжение легких, стимулирующее их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза.

Переход к внеутробной жизни сопровождается развитием так называемых переходных состояний. В последующие вторые-третьи сутки жизни новорожденного возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода: транзиторная потеря массы тела и гипогидратация,

окончательное функциональное закрытие боталлова протока при сохранении возможности бидиректорального шунта, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови и, следовательно, их вклад в гемостаз, максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция, влияющая на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц, выраженная миграция лейкоцитов в ткани, транзиторный катар кишечника и начало всасывания молока, а следовательно, усиление мезентериального (портального) кровообращения, возможный мочекишный инфаркт (а следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза), обладающих антигемостатическими свойствами, транзиторный гипотиреозидизм (тиреоидные гормоны обладают антикоагуляционным эффектом), минимальные концентрации кортизола, инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены — стимуляторы гемостаза, катаболическая направленность обмена, сопровождающаяся на 4-й день жизни новорожденного максимальным уровнем жирных кислот в крови. Преобладающая часть перечисленных факторов вызывает повышенную напряженность всей гемостатической системы.

В этот период выявляется:

- максимальный разброс уровней VII, VIII, IX, XII факторов, высокомолекулярного кининогена, АТ-III, протеина С, ПДФ, $\alpha 2$ -макроглобулина. При этом усиливается общая гипоагрегационная и гипокоагуляционная тенденции: снижаются уровни V и VIII факторов;

- снижение уровня факторов протромбинового комплекса (витамин К-зависимых прокоагулянтов крови — II, VII, IX, X факторов) в плазме крови до 30–40 % от уровня взрослых из-за сравнительно низкой белково-синтетической функции печени и дефицита витамина К на 2–3-й день жизни у большинства детей (с максимальным снижением на 3–6 день жизни). К 8 дню жизни уровень этих факторов достигает значений первого дня жизни. То есть указанные факторы хорошо синтезируются печенью новорожденных уже с первых дней жизни, однако этот процесс является незавершенным из-за недостатка выработки витамина К и недостаточного их карбоксилирования. И хотя в последующем отмечается повышение витамин К-зависимых прокоагулянтов, но даже к 6 месяцам жизни малыша уровень большинства из них ниже, чем у взрослых;

- снижение способности к генерации тромбина плазмы новорожденных до 50 % от уровня взрослого, но и к 6 месяцам жизни она на 20% ниже в сравнении с показателями взрослых;

- максимально низкий уровень АТ III на 3-и сутки жизни, что, вероятно, обусловлено наибольшей напряженностью механизмов адаптации, в том числе и механизмов гемостаза, в эти сроки. Однако, несмотря на то, что уровень АТ III у новорожденных снижен, общая антитромбиновая активность плазмы у новорожденных не отличается от таковой у взрослых, вероятно, за счет содержания других антикоагулянтов;

— изменение профиля ингибиторов: вместо АТ-III повышается уровень содержания протеина С, α 1-антитрипсина и С1-ингибитора. Возможно, это отражает реакцию на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого является С1-ингибитор;

— резкое падение активности фибринолиза уже через 1 ч жизни ребенка, с сохранением на протяжении первых двух суток дефицита фибринолиза (особенно выраженного у недоношенных). Плазминоген сразу после рождения (так же, как и фибриноген) — фетальный и имеет пониженную энзиматическую активность, а также в меньшей степени связывается с рецепторами плазминогена;

— увеличение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов: она становится такой же, как у взрослых, по отношению к различным агрегантам, в разные отрезки жизни новорожденного, но считается, что это происходит на 3–4-е сутки его жизни. При этом адгезия обеспечивается возрастанием содержания фибронектина при одновременном снижении уровня ФВ.

Наличие гипокоагуляционной направленности гемостаза на 3–5-е сутки жизни ребенка обеспечивает микроциркуляцию в условиях гемодинамической адаптации, чему соответствует и транзиторная гипокальциемия. Повышенное содержание острофазовых белков сочетается со снижением содержания иммунодепрессанта α -фетопротеина. В то же время наличие физиологической желтухи на разных сроках выполняет и регуляторную миссию, так как непрямой билирубин, содержание которого повышено в крови в данный период, тормозит агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, билирубин обладает и антиоксидантным эффектом, а, как отмечалось ранее, у новорожденных регистрируется активация процессов перекисного окисления липидов.

По мере роста новорожденного происходит существенное изменение гормональной ситуации. К концу первой недели жизни ребенка происходит постепенное выведение плацентарных и материнских гормонов и активное функционирование собственных гипофиза и щитовидной железы, осуществляется смена уровня катехоламинов и глюкокортикоидов, снижается уровень перекисного окисления липидов, за счет асептического воспаления продолжается облитерация (анатомическое закрытие) сосудов пуповины, артериального и венозного протоков. Однако при этом сохраняется вероятность функционирования аранциевого протока, что создает возможность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения (без ее прохождения через печень), что совпадает с так называемой фазой «нарастающего инфицирования кишечника», т. е. заселения кишечника нормальной микрофлорой.

В системе гемостаза в эти сроки отмечается повышение содержания II, XI факторов, ФВ, высокомолекулярного фибриногена при сохранении стабильного уровня X фактора, снижении концентрации V и VIII, XII факторов и белков острой фазы. Отмечается повышение уровней ведущих ингиби-

торов тромбина — АТ-III и протеина С, а также С1-ингибитора. Активация последнего способствует стабилизации гемодинамических и гемостатических процессов, а также индуцирует завершение воспалительного процесса в пупочной ранке, отмечается тенденция к снижению исходно повышенного уровня ПДФ (в сравнении с третьим днем жизни), однако у большинства новорожденных он остается повышенным, что подтверждает наличие у большинства здоровых новорожденных латентно текущего рассеянного свертывания.

Нельзя оставить без внимания и такой вопрос, как состояние гемостаза у новорожденных, получавших и не получавших викасол в качестве профилактики геморрагической болезни, так как в гемостатических параметрах этих групп регистрируются некоторые различия. Так, у детей, у которых не проводилась профилактика геморрагической болезни новорожденных, на 3-и сутки жизни отмечается значительное удлинение АПТВ и ПВ, что указывает на склонность детей к гипокоагуляции. Обращает на себя внимание и более широкий диапазон колебаний параметров коагуляции у детей, не получавших викасол. Это еще раз демонстрирует необходимость введения препаратов витамина К всем детям в родильном зале с целью профилактики геморрагического синдрома. Помимо этого, у новорожденных, не получавших викасол, отмечается также снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, что указывает на снижение функциональной активности тромбоцитов в этот возрастной период.

Для доношенных новорожденных характерно:

1. У здорового новорожденного отсутствуют клинические проявления тромбозов и геморрагического синдрома, несмотря на гиперкатехоламинемию, активацию фибринолиза, низкую активность АТ III и колебания агрегации тромбоцитов.

2. При отсутствии таких колебаний у новорожденного имеет место ограничение возможности его приспособления к дополнительным агрессивным воздействиям (охлаждению, катетеризации, оперативному вмешательству и др.), что проявляется путем развития геморрагических проявлений.

3. Вариации комбинаций концентраций про- и антикоагулянтов в сочетании с разнообразием ответов тромбоцитов на отдельные агрегаты у одного и того же новорожденного в разные временные отрезки его жизни без клиники тромбогеморрагических осложнений (т. е. индивидуальный гемостаз) подтверждают тесную связь гемостаза с процессами гомеостатической адаптации.

4. Выявлены механизмы поддержания баланса на различных этапах адаптации, которые касаются как особенностей адаптации внутри отдельных звеньев системы гемостаза, так и между ее компонентами: коагуляционным, тромбоцитарным и сосудистым.

Для детей, родившихся преждевременно, особенно с очень малой массой при рождении, а также новорожденных, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении отмечаются следующие признаки:

1. Более низкие величины (в сравнении со здоровыми доношенными детьми) концентрации витамина К, витамин К-зависимых факторов свертывания крови (до 36–40 %), факторов контакта (XII, прекалликреина, высокомолекулярных кининогенов), агрегационных свойств тромбоцитов.

2. Более активный транзиторный фибринолиз в первый час жизни с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов.

3. Большая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки.

Эти дети склонны к кровоточивости еще внутриутробно, а также в период родов и сразу же после рождения, причем эта тенденция продолжает нарастать в первый день жизни ребенка в отличие от доношенных, у которых она регистрируется на 3–6 сутки жизни. Это связано со снижением синтеза факторов свертывания в печени.

Практически любая патология, развивающаяся у недоношенных детей, может осложниться кровоточивостью или развитием декомпенсированного ДВС-синдрома.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) (код МКБ – P53) или витамин К-зависимый геморрагический синдром — приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К.

Факторы риска развития ГрБН

Со стороны матери:

1. Прием лекарственных средств во время беременности:
 - антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумаринов, варфарин);
 - противосудорожных препаратов (барбитураты, карбамазепин, фенитион и др.);
 - больших доз антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспорины);
 - противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин);
 - нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др. тромбоцитарные ингибиторы);
3. Гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов (суточная экскреция эстрогенов с мочой менее 10 мг);
4. Заболевания матери: гепатопатии и энтеропатии, дисбиоз;
5. Патология в родах: хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении, родовая травма, роды путем операции кесарева сечения.

Со стороны ребенка:

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка.
3. Задержка внутриутробного развития.
4. Недоношенность.
5. Применение антибиотиков широкого спектра действия.
6. Длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К.
7. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К: синдром мальабсорбции (муковисцидоз, диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 недели), синдром короткой кишки, холестаза.

Этиология и патогенез

Биологическая роль витамина К состоит в активировании гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), антигемофильном глобулине В (фактор IX) и факторе Стюарта-Прауэра (фактор X), а также в антипротеазах С и S плазмы, остеокальцине и других белках. При недостатке витамина К в печени происходит синтез неактивных факторов II, VII, IX и X, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови.

В природе встречаются два типа витамина К: витамин К1 или филохинон, широко представленный в продуктах питания (зеленые овощи, растительные масла, молочные продукты), и витамин К2 (менахинон), который синтезируется кишечной микрофлорой и всасывается в малых количествах.

Менадион — синтетический водорастворимый аналог витамина К (называемый витамином К3), в настоящее время не используется для профилактики ГрБН в развитых зарубежных странах. Менадион действует, пройдя метаболический путь превращения в печени в филлохинон (К1) и менахинон (К2), следовательно эффект его после поступления в организм развивается медленно.

Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запас в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины очень низкие. Кроме того, витамин К относится к группе жирорастворимых, поэтому всасывание его в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. Возможности депонирования витамина К в организме очень низкие, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания весьма короток. Вследствие всего вышеперечисленного дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается крайне быстро.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30–60 % от уровня взрослых.

Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6 неделе жизни. Практически у всех здоровых доношенных новорожденных в первые пять дней жизни отмечается сопряженное снижение уровня прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и плазминогена.

Для новорожденного единственным источником витамина К является его экзогенное поступление с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата. Уровень витамина К1 в грудном молоке составляет в среднем 2–2,5 мкг/л, что существенно ниже чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л — в смесях для доношенных детей; 60–100 мкг/л — в смесях для недоношенных).

Без профилактики частота ранней и классической ГрБН составляет 0,25–0,5 %. В странах, где витамин К назначается парентерально непосредственно после рождения, частота ГрБН равна 0,01 % и менее. Частота заболевания не зависит от пола и расы ребенка.

Классификация и клиническая картина

1. Ранняя форма — симптомы появляются в течение 24 ч после рождения. Часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К, может начинаться внутриутробно. Данная форма болезни не может быть предупреждена путем назначения витамина К после родов. В первые часы жизни или сутки характерны появление кровоточивости в виде кровавой рвоты, легочного кровотечения, мелены, кровоизлияния в органы брюшной полости, надпочечники.

2. Классическая форма проявляется кровоточивостью на 2–7 сутки жизни. Наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны желудочно-кишечные кровотечения, кожные геморрагии (петехии, экхимозы), кровотечения при отпадении остатка пуповины или у мальчиков после обрезания крайней плоти, носовые кровотечения и нарушение свертывания крови в местах инъекций. У детей с тяжелой гипоксией, родовыми травмами высок риск внутричерепных кровоизлияний.

У детей с меленой возможна гипербилирубинемия из-за усиленного распада эритроцитов в кишечнике. При тромботических расстройствах могут возникать ишемические некрозы кожи конечностей, груди, живота и др.

3. Отсроченная или поздняя форма характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяцев жизни, хотя, как правило, манифестация приходится на возраст 2–12 недель. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактики витамином К после рождения. В половине случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (холестаз, синдром мальабсорбции). Часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния

(50–75 %), обширные кожные экхимозы, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта и т. д.

Осложнением геморрагической болезни новорожденных может быть развитие гиповолемического постгеморрагического шока.

Другие проявления ГрБН:

1. При значительных кровотечениях развивается анемия.
2. Тромбоцитопения не характерна, однако, она может возникать вторично, в результате массивной кровопотери.
3. Дефицит витамина К может сопровождаться тромбозами, так как при К-гиповитаминозе в печени так же происходит нарушение синтеза антикоагулянтов — протеинов С и S.

Обследование при подозрении на ГрБН включает:

1. Общий анализ крови с определением тромбоцитов.
2. Коагулограмма: фибриноген, ПВ (или ПТИ, или МНО), АЧТВ, ТВ.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.
4. Нейросонография.

Для ГрБН характерно:

1. Удлинение ПВ, часто в 4 раза и более, снижение ПТИ, повышение МНО.
2. Удлинение АЧТВ.
3. Нормальное ТВ.
4. Как правило, нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

Прямые лабораторные тесты, которые могли бы отвергнуть или подтвердить в клинической практике дефицит витамина К, практически отсутствуют.

Определение витамина К не представляет собой диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у новорожденных.

В диагностике дефицита витамина К может помочь определение уровня PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonism). Дефицит витамина К сопровождается повышением уровня аномальных форм К-зависимых факторов свертывания крови, к которым, относится декарбоксилированная форма протромбина: PIVKA-II.

У новорожденных, независимо от гестационного возраста, имеют повышенный уровень PIVKA-II в пуповинной крови. К 3–5 дню жизни высокий уровень PIVKA-II обнаруживается у 50–60 % детей, находящихся на грудном вскармливании и не получивших профилактического введения витамина К. В случае адекватного обеспечения ребенка витамином К, уровень PIVKA-II снижается ко 2–3-й неделе жизни.

Данный тест может помочь в диагностике скрытого дефицита витамина К, однако, не отнесен к основным диагностическим маркерам ГрБН на практике.

Для ГрБН характерно удлинение ПВ на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз подтверждается нормализацией ПВ и прекращением кровотечения после введения витамина К (уровень доказательности А).

Особенности лабораторных показателей при различных геморрагических расстройствах у доношенных и недоношенных новорождённых представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Гемостатические параметры при различных геморрагических расстройствах

Кол-во тромбоцитов	ПВ	ПИ (Квик)	Фибриноген	Д-димеры	Диагноз
↓	п	п	п	п	Иммунная тромбоцитопения, гипоплазия костного мозга, начинающийся сепсис, инфекция
п	↑	п	п	п	Дефицит факторов VIII, IX, XI, XII Контаминация гепарином Забор из катетера
п	п	↓	п	п	Дефицит фактора VII
п	↑	↓	п	п	Витамин К (факторы II, VII, IX, X); если через 1–4 ч после назначения 1 мг конакиона коагулограмма остается патологической, тогда: дефицит факторов II, V, X (или эффект гепарина)
(п)	↑	↓	↓	(п)	Заболевания печени, дефицит фибриногена
↓	↑	↓	↓	↑	Диссеминированное внутри-сосудистое свертывание
п	п	п	п	п	Повреждение сосудов (незрелость, гипоксия, ацидоз), дефицит XIII фактора, дефект тромбоцитов

Дифференциальную диагностику ГрБН проводят с заболеваниями, проявляющимися геморрагическим синдромом у новорожденных, а также с рядом заболеваний, не связанных с нарушением гемостаза:

— Синдром проглоченной крови. Для исключения кровотечения из ЖКТ показано проведение пробы Апта — Даунера: кровянистые рвотные массы или кал разводят водой и получают розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1 % раствора натрия гидроксида. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 мин) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А (свойственного материнской крови), а сохранение розового цвета — о наличии гемоглобина ребенка (щелочно-резистентный фетальный гемоглобин); при обильной или рецидивирующей мелене, кровоте-

нии из заднего прохода необходимо исключить аноректальную травму, папилломы, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и другую хирургическую патологию.

- Врожденные коагулопатии.
- Тромбоцитопении/тромбоцитопатии.
- ДВС.

Лечение

Главная цель лечения — прекратить кровотечение!

Введение витамина К1 — 1–10 мг внутривенно под контролем ПТВ и МНО через 2–4 ч после введения для оценки эффективности терапии.

При отсутствии клинического и лабораторного эффекта — свежезамороженная плазма.

При отсутствии витамина К1 — введение викасола (менадиона) 5–10 мг внутримышечно 1 раз в сутки, в течение трех дней. Противопоказаниями для назначения викасола являются: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных, с осторожностью — при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Токсическое действие менадиона обусловлено окисляющим действием на фетальный гемоглобин, приводя к гемолизу, образованию метгемоглобина и телец Гейнца в эритроцитах.

При обильном и рецидивирующем кровотечении, развитии постгеморрагической анемии, назначается одновременно викасол и свежезамороженная плазма 10–15 мл/кг, для коррекции анемии — трансфузия отмытых эритроцитов. Эта рекомендация обусловлена тем, что действие викасола начинается только через 8–24 ч после введения. Трансфузия свежезамороженной плазмы должна быть начата в течение 1 ч после ее размораживания.

При упорном, остро возникшем кровотечении, представляющем угрозу для жизни, является показанием к использованию препаратов концентрата протромбинового комплекса с протеинами С и S (например, Octaplexs).

Профилактика

В развитых зарубежных странах профилактическое введение витамина К1 проводится всем новорожденным детям. Может вводиться внутривенно, внутримышечно, внутрь. Действие начинается быстро: после внутривенного введения — в течение часа, после внутримышечного — в течение 2–3 ч. Однократная парентеральная доза витамина К1 в первые сутки жизни профилактирует как классическую, так и позднюю форму ГрБН (Уровень доказательности А). Существует и пероральная форма.

ГЕМОФИЛИЯ

Среди всех больных с наследственными коагулопатиями у 94–96 % диагностируют гемофилию А и В, ВВ.

Гемофилия — наследственная болезнь, передаваемая по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой, типу, характеризующаяся резко замедленной свертываемостью крови и повышенной кровоточивостью из-за недостаточной коагуляционной активности VIII или IX плазменных факторов свертывания крови. Болеют лица мужского пола. Гемофилию В ранее называли болезнью Кристмасс.

Патогенез. Концентрация VIII и IX факторов в плазме крови невелика (соответственно 1–2 мг и 0,3–0,4 мг на 100 мл или одна молекула VIII фактора на 1 млн молекул альбумина), но при отсутствии одного из них свертывание крови в первую его фазу по внешнему пути активации очень резко замедляется или совсем не происходит.

Клиническая картина:

1) длительные кровотечения после нарушения целостности кожных покровов и слизистых оболочек;

2) склонность к очаговым массивным кровоизлияниям (гематомам) в подкожную клетчатку, мышцы, суставы, внутренние органы после минимальных травм, ударов и даже спонтанным кровоизлияниям.

Проявляется гемофилия чаще во второй половине 1-го — начале 2-го года жизни, но иногда позже или уже в неонатальном периоде. Кровотечения у больных гемофилией могут возникнуть не сразу после травм (например, экстракции зуба), а спустя 1/2–4 ч. Кровотечения длительные, обычно не останавливаются при местной гемостатической терапии. Даже такие процедуры, как взятие крови для анализа, подкожные и внутримышечные инъекции могут вызвать у больного кровотечение, продолжающееся часы и даже сутки. После внутримышечных инъекций типично возникновение очень обширных гематом, которые могут вызвать сдавление нервов, обуславливающее параличи и парезы.

Кровоизлияния в суставы — самое характерное проявление гемофилии и наиболее частая причина инвалидизации больных.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Основывается на анализе данных родословной (мужчины по материнской линии с кровоточивостью) и анамнеза, выявлении увеличения длительности свертывания венозной крови по Ли — Уайту (норма 8 мин, а при гемофилии резко удлинено) и нарушения в первой фазе свертывания крови (при свертывании крови не весь протромбин уходит в сгусток, отсюда потребление протромбина низкое; норма 80–100 %), определения АПТВ, низкого уровня VIII или IX факторов.

Лечение. При гемофилии имеет следующие особенности:

1) внутримышечные инъекции запрещены (все препараты могут быть введены только внутривенно либо назначены внутрь);

2) любой локализации и тяжести кровотечение, припухлость и боль в суставе, подозрение на кровоизлияние во внутренние органы — показание

к немедленному (даже ночью!) введению концентрированных антигемофильных препаратов;

— аналогично надо поступать при травме с нарушением целостности кожных покровов;

— больной должен раз в квартал посещать стоматолога, имеющего опыт лечения детей с гемофилией;

— любые хирургические вмешательства возможны только после введения препаратов антигемофильного глобулина. Используют для вливаний лишь поверхностные вены.

В настоящее время значительные перспективы для улучшения прогноза в лечении гемофилии внесло появление в лечении антигемофильного фактора (гемоктин СТД), который содержит активное вещество — фактор свертывания VIII и ФВ. Препарат используется для профилактики и лечения кровотечений при гемофилии А.

Местная терапия: наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином, грудным молоком на место кровотечения, дефект кожи и слизистых.

При гемартрозах на 3–4 дня иммобилизуют сустав, накладывают эластический бинт (но не дольше). При очень выраженных, болезненных гемартрозах после переливания криопреципитата показана пункция сустава и удаление крови (хирургом!). Эффективность местного применения холода (льда) многими оспаривается.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда (ангиогемофилия) наследственное заболевание, передаваемое обычно по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся повышенной кровоточивостью в сочетании с увеличением длительности кровотечения, низким уровнем VIII фактора в крови и очень низкими величинами (или отсутствием) адгезии тромбоцитов к стеклу, агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

Клиническая картина. При тяжелом течении болезни (уровень VIII фактора ниже 5 % нормы) практически не отличается от проявлений гемофилии. При более высоком уровне VIII фактора на первый план выступает сосудистотромбоцитарный тип кровоточивости: периодические обильные кожные геморрагии, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения (возможны и гематомы, в частности, на месте внутримышечных инъекций, гемартрозы).

Диагноз. Распознавание болезни возможно лишь при одновременном и динамическом изучении уровня VIII фактора и свойств тромбоцитов, потому что даже самые типичные для этого заболевания дефекты периодически могут исчезать.

К характерным дефектам относятся:

1) очень резкое увеличение времени кровотечения;

- 2) низкая адгезия тромбоцитов к стеклонитям или стеклянным бусинам;
- 3) малое количество VIII фактора крови;
- 4) низкая агрегация тромбоцитов с ристоцетином.

Последний дефект наиболее стойкий. Количество тромбоцитов всегда в норме. Эндотелиальные пробы могут быть как положительными, так и отрицательными.

Лечение. При всех формах БВ высокоэффективны вливания СЗП (15 мл/кг) как гемостатического средства или криопреципитата, концентрата VIII фактора (20 ЕД/кг массы тела больного), содержащих и VIII и ФВ. Так же, как и при гемофилии А, показано назначение аминокaproновой кислоты (0,05 г/кг 4 раза в день внутрь), дицинона.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Выделяют первичные и вторичные тромбоцитопенические пурпур.

К первичным относят:

- 1) идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа);
- 2) наследственные, изоиммунные (врожденная — при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным антигенам, посттрансфузионная — после переливаний крови и тромбоцитной массы);
- 3) врожденную трансиммунную (транзиторная тромбоцитопения новорожденных от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, красной волчанкой).

Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении у детей развиваются чаще первичных и могут наблюдаться:

- 1) в острый период инфекционных заболеваний (особенно часто при перинатальных вирусных инфекциях);
- 2) при аллергических реакциях и болезнях, протекающих с гиперреактивностью немедленного типа, коллагенозах и других аутоиммунных расстройствах;
- 3) ДВС-синдроме;
- 4) злокачественных заболеваниях системы крови (лейкоз, гипопластические и витамин В₁₂-дефицитные анемии);
- 5) болезнях, сопровождающихся спленомегалией и дисспленизмом (портальная гипертензия при циррозах печени и др.);
- 6) врожденных аномалиях сосудов (гемангиомы);
- 7) нарушениях обмена веществ (Гоше, Нимана — Пика и др.).

Врожденная изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура обычно возникает при наличии у плода тромбоцитарного антигена PLA I и отсутствии его у матери (в популяции таких лиц 2–5 %), что и приводит к сенсибилизации матери, синтезу ею антитромбоцитарных антител, которые, проникая через плаценту, вызывают тромбоцитоллиз у плода. Тромбоцитопения держит-

ся от 2 до 12 недель, а иногда и дольше, хотя нарастание геморрагического синдрома купируется при рациональной терапии в первые дни жизни.

Врожденная транссиммунная тромбоцитопения в периоде новорожденности наблюдается у 30–50 % детей от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В половине случаев не сопровождается геморрагическими расстройствами. Генез тромбоцитопении связан с проникновением от матери к плоду антитромбоцитарных антител и sensibilizованных к аутотромбоцитам материнских лимфоцитов. Клинические проявления развиваются обычно в первые дни жизни: петехии, небольшие экхимозы на спине, груди, конечностях, реже кровоизлияния на слизистых оболочках, мелена, носовые кровотечения. Как правило, кровоточивость нетяжелая, но описаны случаи внутричерепных геморрагий. Диагноз основан на анамнестических и клинико-лабораторных данных с обнаружением у матери антитромбоцитарных аутоантител, а у матери и ребенка — sensibilizированных к аутотромбоцитам лимфоцитов.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Характерными признаками болезни являются пурпура (кровоизлияния в толще кожи и слизистых оболочках) и кровоточивость слизистых, низкое количество тромбоцитов в периферической крови, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге, отсутствие спленомегалии и системных заболеваний, течение которых может осложниться тромбоцитопенией.

Этиология и патогенез. ИТП — заболевание с наследственным предрасположением, заключающимся в наличии наследственной тромбоцитопатии, в связи с чем перенесенные вирусные инфекции (ОРИ, корь, краснуха и др.), профилактические прививки, физические и психические травмы и другие внешние факторы могут привести к нарушению переваривающей функции макрофагов и далее к возникновению иммунопатологического процесса — пролиферации sensibilizированных к аутотромбоцитам лимфоцитов, синтезу антитромбоцитарных аутоантител. По современным представлениям, к ИТП всегда приводит иммунопатологический процесс.

Формальный генез тромбоцитопении при ИТП не вызывает сомнений — повышенная деструкция тромбоцитов в селезенке, которая одновременно является местом синтеза антитромбоцитарных антител. Тромбоцитопоз при ИТП повышен, на что указывает большое количество мегатромбоцитов в крови. Кровоточивость у больных ИТП обусловлена количественной (тромбоцитопения) и качественной (тромбоцитопатия) неполноценностью тромбоцитарного звена гемостаза. Сосудистый эндотелий, лишенный ангиотрофической функции тромбоцитов, подвергается дистрофии, что приводит к повышению проницаемости сосудов, спонтанным геморрагиям.

Клиническая картина. ИТП в большинстве случаев развивается в детском возрасте, главным образом у дошкольников. До начала периода

полового созревания среди больных ИТП мальчики и девочки встречаются одинаково часто, но среди старших школьников девочек уже в 2 раза больше. В раннем и дошкольном возрасте ИТП чаще развивается через 2–4 недели после перенесенных вирусных инфекций. Появляются кожные геморагии, кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения.

Характерными чертами пурпуры у детей являются:

- 1) полихромность (одновременно на коже можно обнаружить геморагии разной окраски — от красновато-синеватых до зеленых и желтых);
- 2) полиморфность (наряду с разной величины экхимозами имеются петехии);
- 3) несимметричность;
- 4) спонтанность возникновения, преимущественно по ночам.

Диагноз. Наиболее характерными отклонениями от нормы при лабораторном обследовании больных ИТП являются тромбоцитопения (норма тромбоцитов в периферической крови $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), увеличение времени кровотечения после стандартной травмы, положительные пробы на резистентность капилляров (жгута, баночная и др.), увеличение количества «недеятельных» мегакариоцитов в костном мозге.

Лечение. Зависит от генеза тромбоцитопении. Новорожденных с иммуноными и трансиммунными пурпурами в течение 2 недель кормят донорским грудным молоком, а затем прикладывают к груди матери (с контролем числа тромбоцитов в периферической крови ребенка). При других тромбоцитопенических пурпурах детей кормят обычно, в соответствии с возрастом. Режимные ограничения, как правило, необходимы лишь в период геморрагического криза.

При любой тромбоцитопенической пурпуре (если исключен ДВС-синдром) показано назначение эпислон-аминокапроновой кислоты (0,05–0,1 г/кг 4 раза в сутки) и других препаратов, улучшающих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов (адроксон, этамзилат, дицинон, пантотенат кальция, хлорофиллин натрия, АТФ внутримышечно в сочетании с препаратами магния внутрь, фитотерапия). В период геморрагического криза эпислон-аминокапроновую кислоту необходимо 1–2 раза в день вводить внутривенно капельно. Иммуноглобулин внутривенный (только препарат специально приготовленный) капельно в дозе 0,5 г/кг массы тела (10 мл/кг 5 % раствора) ежедневно в течение 4 дней приводит к подъему количества тромбоцитов к концу курса лечения у 2/3–3/4 больных ИТП, хотя лишь у 25–30 % больных достигается стойкая клинико-гематологическая ремиссия.

Показаниями к назначению глюкокортикоидов детям являются: генерализованный кожный геморрагический синдром, сочетающийся с кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза, «влажная» пурпура, осложнившаяся постгеморрагической анемией, кровоизлияния во внутренние органы. Преднизолон назначают на 2–3 недели в

дозе 2 мг/кг в сутки с дальнейшим снижением дозы и отменой препарата. Длительное,多月ечное лечение глюкокортикоидами неэффективно и приводит к ряду осложнений.

Показания к спленэктомии у больных ИТП: «влажная» пурпура, продолжающаяся более 6 месяцев, требующая назначения повторных курсов глюкокортикоидов; острая пурпура при наличии тяжелой кровоточивости, не купирующейся на фоне современной комплексной терапии; подозрение на кровоизлияние в мозг.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии — расстройства гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью кровяных пластинок при нормальном их количестве. Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопатии.

1. Среди первичных наследственных тромбоцитарных дисфункций наиболее часто встречается тромбастения.

2. Вторичные наследственные тромбоцитопатии типичны для БВ.

3. Приобретенные тромбоцитопатии с геморрагическим синдромом или без него характерны для многих болезней крови (лейкозы, гипопластические и мегалобластические анемии), уремии, ДВС-синдрома, иммунокомплексных болезней (геморрагический васкулит, красная волчанка, диффузный гломерулонефрит и др.), лекарственной болезни при приеме салицилатов, ксантинов, карбенициллина и др.

Клиническая картина. При разных вариантах дефекта тромбоцитов тяжесть заболевания варьирует от синдрома легкой кровоточивости (склонность к «синячковости» при незначительных травмах; кожным геморрагиям при «трусей» тело одежде, на месте сдавления резинками или при энергичном давлении на конечность; периодические необильные носовые кровотечения, «семейные» длительные менструации у женщин и др.) до обильных носовых, маточных, желудочно-кишечных кровотечений, распространенной кожной пурпуры. Нередко у таких больных небольшие хирургические вмешательства (экстракция зуба, аденотомия, тонзиллэктомия и др.) вызывают обильные и длительные кровотечения, приводящие к анемии. Кожный геморрагический синдром может быть в виде петехий, экхимозов, реже гематом. Часто «минимальная кровоточивость» настолько распространена среди родственников, что это объясняют «семейной слабостью сосудов», «семейной чувствительностью» и т. д.

Диагноз и дифференциальная диагностика

Окончательный диагноз возможен лишь при лабораторном исследовании свойств тромбоцитов: их адгезивной способности к стеклу и коллагену, ретенции их в ранке, агрегационной активности с разными дозами

АДФ, коллагеном, ристоцетином, оценке «реакций освобождения». При этом обследование должно проводиться в динамике (для исключения случайных изменений свойств тромбоцитов) и обязательно не только у ребёнка, но и у его родителей, а также «кровоточащих» родственников.

Лечение. Назначают препараты, способствующие улучшению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов: аминапроповую кислоту, дицинон, адроксон, пантотенат кальция, АТФ внутримышечно в сочетании с препаратами магния внутрь, хлорофиллин натрия, препараты лития. Все перечисленные медикаменты применяют в обычных возрастных дозировках курсами.

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Это неспецифическая патология гемостаза, в основе которой лежит рассеянное свертывание крови в сосудах с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и тканях, что вызывает в них глубокие дистрофические изменения с последующим развитием гипокоагуляции, тромбоцитопении и геморрагий вследствие коагулопатии потребления.

Синонимы ДВС — коагулопатия потребления, синдром дефибрирования, внутрисосудистое свертывание с вторичным фибринолизом, тромбогеморрагическое нарушение потребления.

Поскольку ДВС не является самостоятельным заболеванием, то без какого-то воздействия, активирующего систему коагуляции, он не возникает. Наиболее частые **причины** его возникновения:

1. Инфекции: сепсис, септический шок, тяжелые бактериальные и вирусные поражения.

2. Различные виды шока: травматический, инфекционно-токсический, гиповолемический и др.; терминальные состояния.

3. Травмы, в том числе травматичные хирургические вмешательства (пересадка органов, протезирование клапанов сердца), использование аппаратов искусственного кровообращения и гемодиализа при проведении оперативных вмешательств.

4. Онкологические заболевания, особенно лейкозы и распространенные формы рака.

5. ДВС-синдром в акушерстве — массивные кровотечения, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами.

6. При беременности в случае возникновения поздних токсикозов (эклампсия, преэклампсия), резус-конфликте матери и плода, внематочной беременности и др.;

7. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гнойно-воспалительные процессы внутренних органов.

Таким образом, **ДВС-синдром, сопровождающий большинство тяжелых заболеваний и терминальные состояния** (клиническая смерть, реанимационные мероприятия). На этапе установления их наличия, гиперкоагуляция либо уже имеется, либо разовьется в случае, если не принять соответствующих профилактических мер.

У новорожденных детей, родившихся здоровыми и в срок, ДВС-синдром встречается крайне редко. Чаще он бывает при тяжелой гипоксии, родовых травмах, эмболии околоплодными водами (в этом случае его признаки будут и у матери, и у плода), дыхательных расстройствах.

Патогенез ДВС-синдрома

1. Начальная активация гемокоагуляционного каскада и тромбоцитов эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами.

2. Персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови (РФМК и D-димеров).

3. Истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина C, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови.

4. Системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его анти-тромботического потенциала.

5. Образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них).

6. Активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции.

7. Потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (коагулопатия потребления), приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома).

8. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический.

9. Вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Предрасполагающие факторы к развитию ДВС-синдрома у новорожденных:

— незрелость ретикулоэндотелиальной системы, обеспечивающая удаление промежуточных продуктов коагуляции;

— неадекватность васкуляризации на микроциркуляторном уровне;

— недостаточная способность компенсаторного синтеза печенью факторов свертывания крови фибриногена, витамин К-зависимых факторов, АТ-III и плазминогена.

У недоношенных детей, детей с ЗВУР и развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении выявляются еще более низкие величины активности как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, факторов контакта, но более активный фибринолиз при более низком уровне плазминогена, а также агрегационной активности тромбоцитов, большую проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети склонны как к повышенной кровоточивости, так и тромбозам из-за быстрого истощения фибринолиза и антикоагулянтов в первые же часы и дни жизни. Гипоксия, которая обычно сопровождается ацидозом и снижением периферической перфузии, приводит к развитию синдрома ДВС путем высвобождения тканевого фактора из поврежденных лейкоцитов и клеток эндотелия. Этот механизм играет в данном случае более важную роль, чем тромбоцитарное звено гемостаза или внутренний путь активации свертывания, при гипоксии имеет значение также снижение синтеза факторов свертывания крови печенью из-за ее гипоксического повреждения.

Классификация ДВС-синдрома

1. По клиническому течению различают:
 - 1.1. Острый синдром ДВС, развивающийся внезапно в течение 24 ч.
 - 1.2. Подострый синдром ДВС, продолжающийся в течение 1–3 недель.
 - 1.3. Хронический синдром ДВС, продолжающийся более 1 месяца.
 - 1.4. Латентный синдром ДВС, протекающий без клинических проявлений, диагностирующийся лабораторно.
2. Стадии синдрома ДВС (Е. П. Иванов, 1991 и др.):
 - 2.1. Стадия I — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов.
 - 2.2. Стадия II — переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах.
 - 2.3. Стадия III — глубокая гипокоагуляция (вплоть до полного не-свертывания крови).
 - 2.4. Стадия IV — восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).

Стадии развития ДВС-синдрома представлена в приложении 3.

Клиника ДВС-синдрома

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, послужившего его причиной, признаков развившегося шока (при острых формах), глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза, тромбозов и кровотечений, гиповолемии (снижения наполнения сосудистого русла) и анемии, нарушения функции и дистрофических изменений в органах, нарушений метаболизма.

Нечетко очерчен **хронический ДВС-синдром**, при котором длительная волнообразно текущая фибринация сопровождается персистирующей

тромбинемией, выраженной дисфункцией органов-мишеней при минимальной и зачастую моноорганной геморрагической симптоматике, но с одновременным возникновением тромбозов магистральных вен.

Геморрагический синдром — частое и опасное, но далеко не обязательное проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В большинстве случаев он возникает при остром ДВС-синдроме, чаще в гипокоагуляционной фазе, хотя нередко множественные и обильные кровотечения регистрируются и во второй фазе на фоне нормального или слегка сниженного содержания фибриногена в плазме.

Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией — другая группа важнейших нарушений, определяющая клиническую картину, тяжесть, исход и осложнения ДВС-синдрома. У разных больных и при разных патогенетических формах этого синдрома страдают то одни, то другие органы, обозначаемые в литературе как органы-мишени. Чрезвычайно часто таким органом являются *легкие*, в сосуды которых из венозной системы заносится огромное количество микросгустков фибрина, агрегатов клеток крови и продуктов протеолиза. В результате развивается острая легочно-циркуляторная недостаточность — одышка, цианоз, снижение насыщения крови кислородом, а затем повышение углекислого газа в артериальной крови; появляются интерстициальный отек, инфаркты легкого и другие признаки «шокового легкого», часто с развитием респираторного дистресс-синдрома.

Острая почечная недостаточность — второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме. Типичной почечной формой ДВС-синдрома считается гемолитико-уремический синдром Гассера.

Реже возникает поражение *печени* с развитием паренхиматозной желтухи, а иногда и острыми болями в правом подреберье.

К органам-мишеням относятся *желудок и кишечник*. Эти поражения сопровождаются глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, образованием микротромбов и стазом в их сосудах, появлением множественных кровотечений, превращающихся в тяжелых случаях в сплошное геморрагическое пропитывание органов, формированием острых эрозивных и язвенных дефектов, являющихся источником повторяющихся кровотечений, дающих высокую летальность.

Нарушения церебральной циркуляции, тромбозы и кровотечения в этой области дают самую разнообразную симптоматику — от головной боли, головокружения, спутанности сознания и обморочных состояний до типичных тромботических или геморрагических инсультов, явлений менингизма, поражения надпочечников и гипофиза, приводящие к типичной картине острой надпочечниковой недостаточности.

Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Параметры гемостаза при наиболее часто встречающихся геморрагических расстройствах у новорожденных

Параметры гемостаза	ГрБН	ДВС-синдром	Тромбоцитопении
Количество тромбоцитов	Нормальное	Сниженное	Сниженное
Протромбиновое время	Удлинено	Удлинено	Нормальное
Время свертывания (МА) в МКТ	Удлинено	Удлинено	Нормальное
Тромбиновое время	Нормальное	Удлинено	Нормальное
Паракоагуляционные тесты (ОФТ, ЭТ, ПСТ)	Отрицательные	Положительные	Отрицательные
Тест склеивания стафилококков	Норма	Повышенное содержание РФМК/ПДФ	Норма

Лечение ДВС–синдрома

Необходимо придерживаться в лечении ДВС-синдрома следующих принципов:

1. Лечение острого ДВС-синдрома следует начинать сразу же после взятия крови на исследование. Лишь при хроническом течении ДВС допустимо предварительное проведение всех необходимых исследований.

2. Немедленно должны предприниматься меры по устранению всех причинных факторов развития ДВС-синдрома, а также влияний, которые могут его поддерживать и усугублять. При этом в первую очередь должны быть приняты меры по быстрейшему устранению шока и ликвидации септической интоксикации — самых частых причин острого ДВС-синдрома.

3. При проведении лечения всегда должна правильно оцениваться клиническая ситуация и учитываться потенциальная опасность «лечебных» воздействий, которые могут стать причиной усиления ДВС и развития профузных кровотечений.

Основными компонентами комплексной терапии ДВС-синдрома являются:

1. Этиотропное и патогенетическое лечение основного заболевания.
2. Противошоковая терапия и поддержание необходимого объема и состава циркулирующей крови.
3. Гепаринотерапия.
4. Струйные инфузии СЗП.
5. Введение по показаниям ингибиторов протеаз и антибрадикининных препаратов, особенно при бактериально-деструктивных процессах и в периоде сильных кровотечений.
6. Возможно более раннее применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих убыль из кровотока тромбоцитов (трентал, курантил, допамин и др.).

7. Замещение убыли эритроцитов и поддержание гематокритного показателя выше 22 %.

8. При тяжелых гипокоагуляциях, кровотечениях и выраженной тромбоцитопении трансфузия концентратов тромбоцитов и введение контрикала в больших дозах.

9. Использование по показаниям плазмацитоферазы.

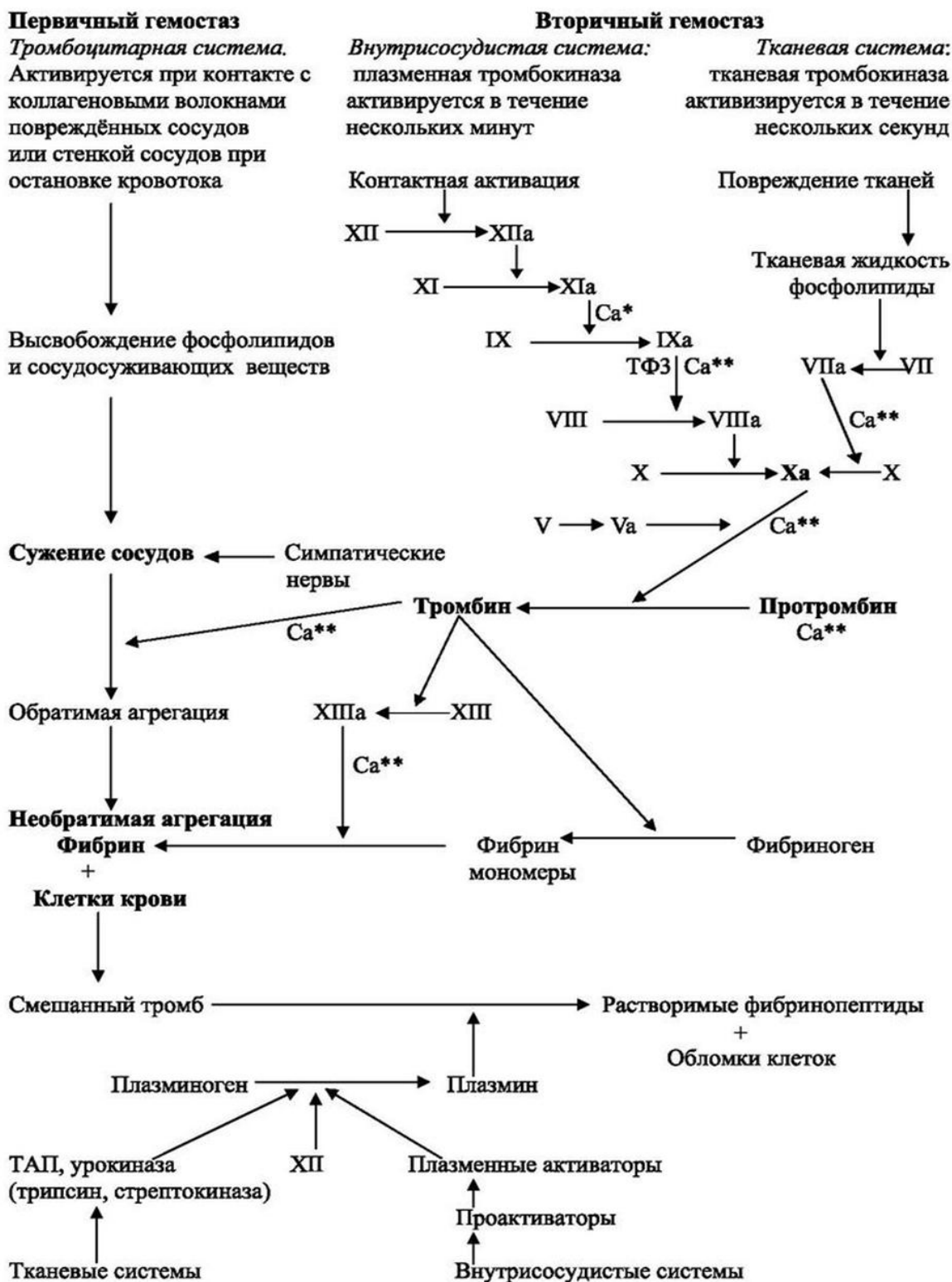
10. Проведение локального гемостаза, например, через фиброгастроскоп при гастродуоденальных кровотечениях.

Алгоритм urgentных мероприятий при геморрагическом синдроме в неонатальном периоде. Оценка типа и источника кровотечения представлены в приложении 4.

ЛИТЕРАТУРА

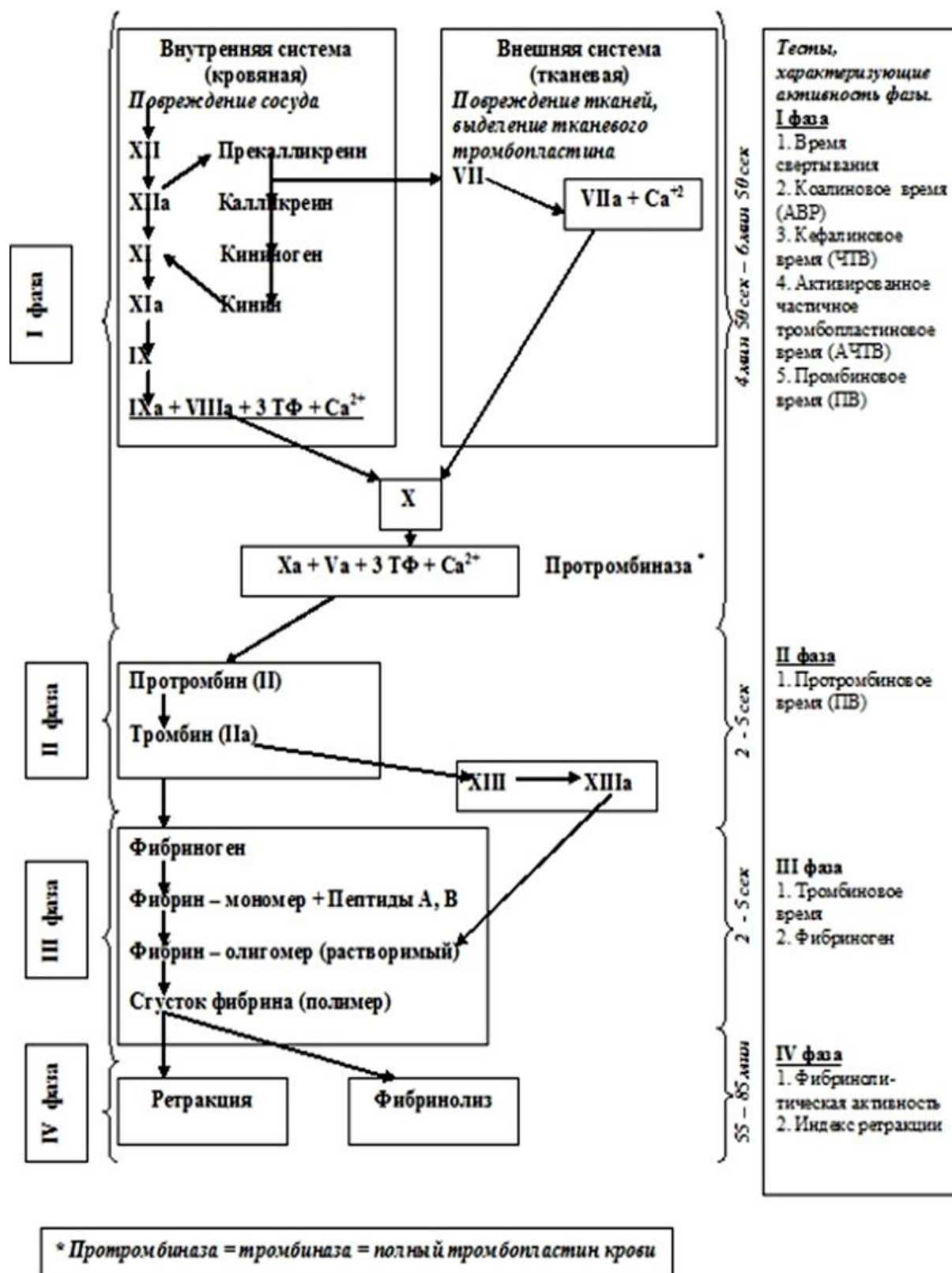
1. *Адамкин, Д. Х.* Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: пер. с англ. / Д. Х. Адамкин; под ред. Е. Н. Байбаринной. — М.: ГЕОТАР-Медта, 2013. — 176 с.
2. *Алексеев, Н. А.* Геморрагические диатезы и тромбофилии / Н. А. Алексеев. — М.: Гиппократ, 2004. — 608 с.
3. *Баркаган, З. С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
4. *Долгов, В. В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. — М.: Триада, 2005. — 227 с.
5. *Мамаев, А. Н.* Коагулопатии / А. Н. Мамаев. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. — С. 264
6. *Маркова, И. В.* Педиатрическая фармакология / И. В. Маркова, В. И. Калиничева. — Л.: Медицина, 1987. — 495 с.
7. *Момот, А. П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. — СПб., 2006. — 208 с.
8. *Назаренко, Г. И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М., 2006. — 543 с.
9. *Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание* / под ред. акад. РАМН Н. Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
10. *Рооз, Р.* Неонатология: практические рекомендации / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичеши, Г. Прокитте. — М.: Мед. лит., 2011. — 568 с.
11. *Шабалов, Н. П.* Неонатология: в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 1504 с.
12. *Neonatology: Management, Procedures, On — call Problems, Diseases, and Drugs, sixth Edition* — Tricia Lacy Gomella with M. Douglas Cunningham and Fabien G. Eyal. — 2009. — 894 s.
13. *Nelson textbook of pediatrics.* — 18th ed./ [ed. by] Robert M. Kliegman [et al.]. — 2010. — P. 4230.
14. *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn.* — 6th ed. / [ed. by] MacDonald, Mhairi G.; Seshia, Mary M. K.; Mullett, Martha D. [et al.]. — 2005. — P. 1651.

Схема свертывания крови (А. Н. Мамаев 2003)

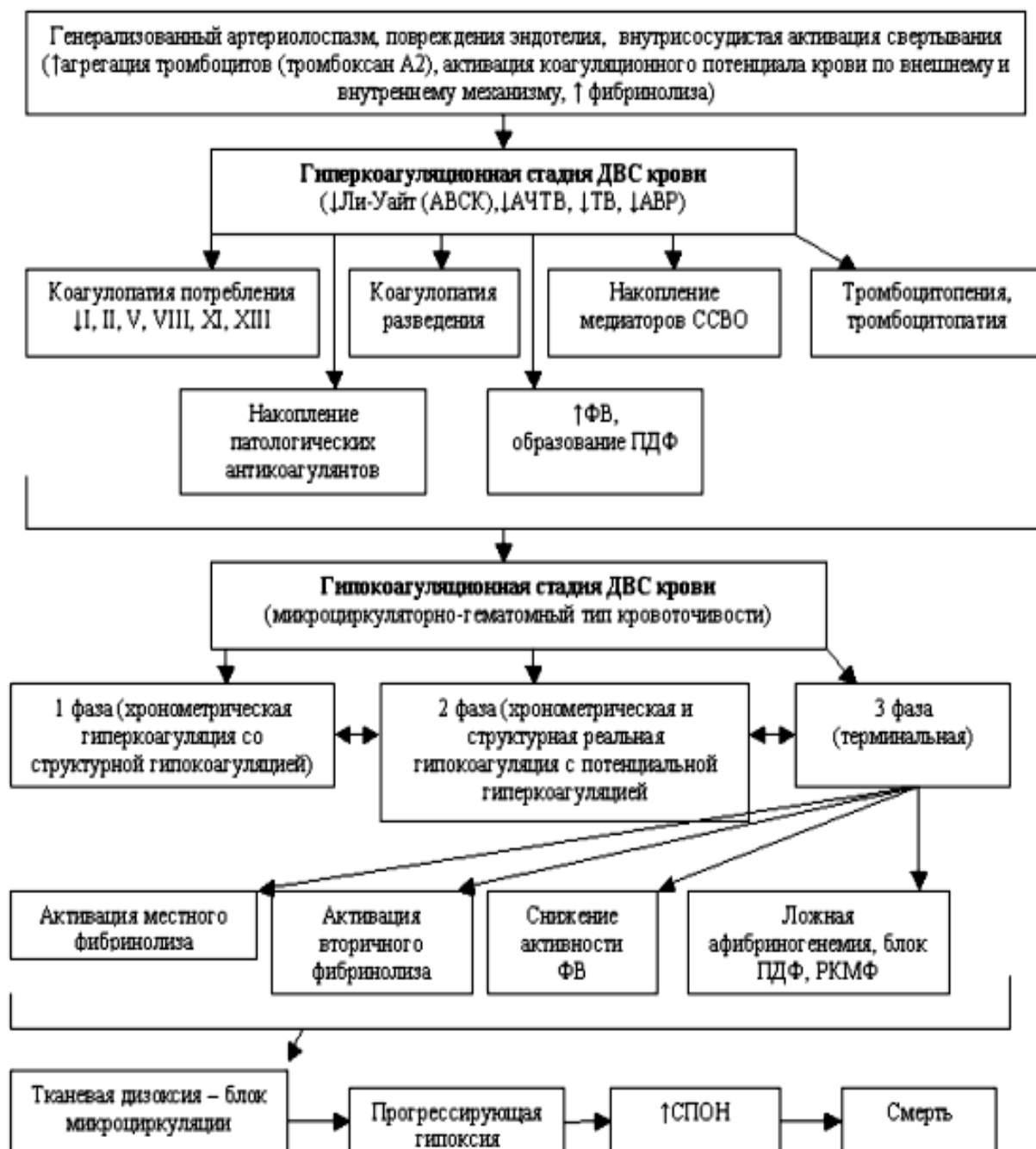


a — активная форма, Ca^{**} — ионы кальция.

Система гемостаза

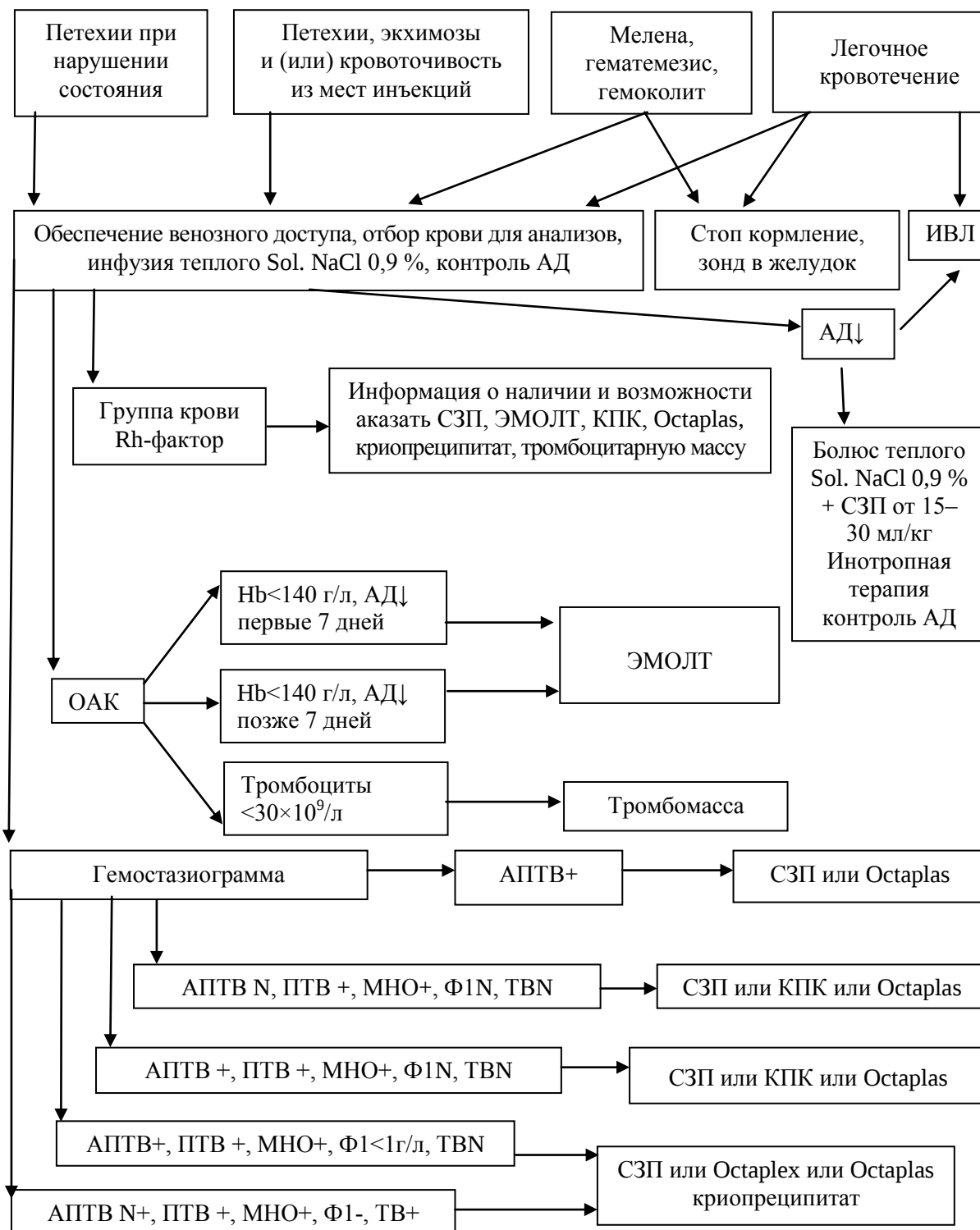


Стадии развития ДВС-синдрома



Алгоритм urgentных мероприятий при геморрагическом синдроме в неонатальном периоде.

Оценка типа и источника кровотечения



Учебное издание

Румянцева Оксана Анатольевна
Зарянкина Алла Ивановна
Кривицкая Людмила Васильевна и др.

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ
РАССТРОЙСТВА
У НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 4 курса медико-диагностического факультета
и 5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов,
врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-неонатологов,
врачей анестезиологов-реаниматологов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *А. М. Терехова*

Подписано в печать 12.10.2015.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,80. Тираж 80 экз. Заказ № 317.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель

