

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

КрасГМА,
кафедра детских болезней № 2,
доцент Прокопцева Н.Л.

Цель и задачи

Обучить

- современным методам диагностики нарушений в системе гемостаза
- этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике, дифференциальной диагностике, лечению различных видов геморрагий и тромбозов у новорожденных детей.

План лекции

- Физиология системы гемостаза
- Особенности гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных детей
- Методы исследования системы гемостаза
- Геморрагическая болезнь новорожденных
- Наследственные коагулопатии
- Тромбоцитопеническая пурпура (трансиммунная и аллоиммунная)
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Система гемостаза –

это биологическая система,
обеспечивающая

- с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови,
- с другой - предупреждение и остановку кровотечений путем
 - поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов,
 - и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях.

Основные компоненты системы гемостаза

- сосудистая стенка
- клетки крови
- плазменные ферментные системы
 - свертывающая,
 - противосвертывающая,
 - фибринолитическая, и др.

Звенья гемостаза

- **клеточный гемостаз:**
 - склеивание форменных элементов крови между собой (агрегация),
 - их прикрепление к сосудистой стенке или чужеродной поверхности (адгезия),
 - высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.
- **плазменный гемостаз** - каскад реакций, в которых участвуют факторы свертывания крови, завершающийся процессом фибринообразования.

СХЕМА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

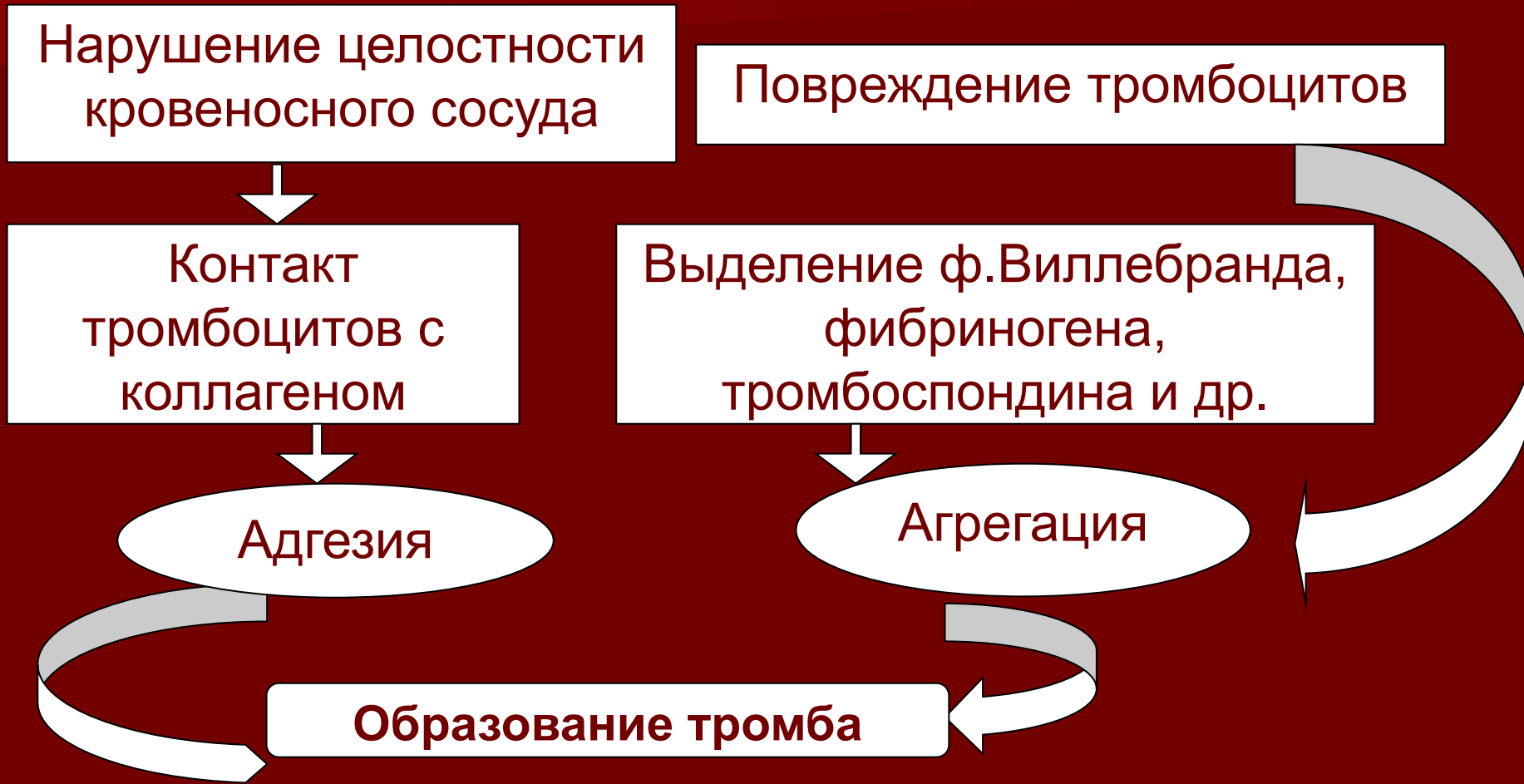


СХЕМА КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

внутренний механизм
гемокоагуляции
(АЧТВ)

внешний механизм
гемокоагуляции
(ПТ)



Плазменные факторы свертывания крови

- **Фактор I** - Фибриноген – белок, синтезируемый в печени.
- **Фактор II** - Протромбин – синтезируется в печени, **К-витаминзависим.**
- **Фактор III** - Тканевой тромбопластин – обладает свойствами микромембран.
- **Фактор IV** - Ионы кальция.
- **Фактор V**- Проакцелерин – синтезируется в печени.
- **Фактор VII** - Проконвертин – синтезируется в печени, **К-витаминзависим.**
- **Фактор VIII** - Антигемофильный – синтезируется в печени.
- **Фактор IX** - Фактор Кристмаса – плазменный тромбопластиновый компонент, образуется в печени, **К-витаминзависим.**
- **Фактор X** - Фактор Стюарта-Прауэра. Образуется в печени, **К-витаминзависим.**
- **Фактор XI**- Плазменный предшественник тромбопластина.
- **Фактор XII** - Фактор Хагемана, контактный фактор.
- **Фактор XIII** - Фибриностабилизирующий фактор.
- **Фактор Флетчера** - Плазменный прекалликреин,
- **Фактор Фитцджеральда** - Высокомолекулярный кининоген.

Особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей

- Склонность как к тромботическим, так и геморрагическим осложнениям.
- Многие показатели гемостаза у детей приходят к нормам, характерным для взрослых, лишь к концу первого года жизни.
- Количество тромбоцитов, способность их к адгезии такие же как у детей более старшего возраста и взрослых.
- Агрегационная функция тромбоцитов снижена.
- В плазме – выраженная гипокоагуляция (что связывается с дефицитом ряда плазменных факторов свертывания), в цельной крови – нормо- или даже гиперкоагуляция, (из-за снижения уровня антитромбина III и повышенного содержания в крови обломков клеточных мембран, стимулирующих свертывание крови).
- Низкий уровень при рождении К-витаминазависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), еще большее снижение их к 3-5 дню жизни ребенка («физиологическая гипокоагуляция»). Последующее повышение до уровня 1-го дня - к 8-му дню жизни, до нормы, характерной для взрослых – к 2-х месячному возрасту.

Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных детей

- Еще более снижен уровень всех прокоагулянтов (по сравнению с доношенными детьми).
- Наибольший гипокоагуляционный сдвиг обнаруживается в первый день жизни из-за недостаточного синтеза факторов свертывания крови в печени.

У доношенных здоровых новорожденных сдвиги в разных системах гемостаза сбалансированы, но на более низком функциональном уровне, чем у детей более старшего возраста и взрослых.

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

- **Фактор Виллебранда** - повышается при повреждении эндотелия сосудов, снижается при болезни Виллебранда.
- **Количество тромбоцитов** - снижается при тромбоцитопениях различной этиологии и ДВС-синдроме, повышение содержания в кровотоке является угрозой развития тромбозов.
- **Агрегация тромбоцитов** - удлиняется при тромбоцитопатиях, ДВС-синдроме, укорочение времени агрегации тромбоцитов является угрозой развития тромбозов.

Методы исследования плазменного гемостаза

- **ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ** (удлинение ПВ говорит о нарушении внешнего механизма свертывания крови, о дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса – **VII, X, V или VII**)
- **АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ** (АЧТВ характеризует внутренний механизм свертывания крови, замедляется при снижении факторов **XII, XI, IX, VIII, X, V и II**)
- **ТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ** (ТВ удлинняется при снижении количества или нарушении качества фибриногена)
- **ОРТОФЕНАНТРАЛИНОВЫЙ ТЕСТ** (ОФТ становится положительным и выявляет повышенное содержание РФМК при тромбозах и ДВС-синдроме)
- **СОДЕРЖАНИЕ ФИБРИНОГЕНА в плазме (Ф)**. Повышается при текущем воспалительном процессе, при наличии опухоли или деструкции тканей.

СХЕМА КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

внутренний механизм
гемокоагуляции
(АЧТВ)

внешний механизм
гемокоагуляции
(ПТ)



Показатели системы гемостаза у здоровых новорожденных детей в г. Красноярске ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Возраст новорожденных		
	1-2 сутки	4 - 6 сутки	8 -14 сутки
АЧТВ, сек	46,8±1,2	52,8±1,6	47±1,2
ПИ, %	72±2,2	56±3,2	90,5±2,5
ТВ, сек.	19,6±0,4	21,1±0,3	17±0,4
Тг, $\times 10^9$ /л	280±19	232±20,7	266±15,8
ОФТ, мкг/мл	6,8±0,5	7,5±0,5	3,5 ±0,1
Фибриноген, г/л	3,2±0,4	3,0±0,2	3,3±0,4

Наиболее частые формы нарушений гемостаза у новорожденных

- тромбоцитопении;
- ДВС-синдром;
- геморрагическая болезнь новорожденных;
- наследственные коагулопатии (в том числе гемофилии, болезнь Виллебранда и другие формы);
- тромбозы сосудов.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) -

кровоточивость вследствие дефицита витамина К, приводящего к более глубокому, чем в норме, снижению активности витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X).

Развивается у

0,25 – 1,1 % новорожденных

Классификация ГрБН

- Ранняя (развивается в первые 24 жизни),
- Классическая (в 1 – 7 дни жизни),
- Поздняя (на 2 – 8 неделе жизни, реже до 6 месяцев).

Все три формы обусловлены дефицитом витамина К!

Патогенез ГрБН

Витамин К необходим для конечного этапа синтеза факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X) – кокарбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекулах этих факторов.

При отсутствии витамина К в кровотоке из гепатоцитов выделяются некарбоксилированные факторы, которые не способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в коагуляции крови.

Пути поступления витамина К в организм новорожденных

- Витамин К плохо проникает через плаценту и уровни его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери. *Повышению уровня витамина К в крови новорожденного способствуют отсроченная перевязка пуповины и раннее прикладывание ребенка к груди матери.*
- Витамин К₁ (филлохинон) содержится в растительной пище (минимальная суточная потребность в витамине К₁ – 2 мкг/кг).
- Витамин К₂ (менахинон) синтезирует микрофлора кишечника.
- В молозиве и женском молоке витамина К₁ – 2 мкг/л, в коровьем – 5 мкг/л. *ГрБН развивается чаще у детей, находящихся на естественном вскармливании, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании.*

Ранняя форма ГрБН

- Обычно связана с лекарственной терапией матери (уровень витамина К снижается при приеме матерью антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов).
- Может начаться еще внутриутробно. У ребенка уже при рождении обнаруживают кожные геморрагии, кефалогематому, внутричерепные кровоизлияния. Возможны и легочные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости (особенно часто печень, селезенку, надпочечники), мелена.
- В переходе К-витамина дефицита в геморрагический синдром провоцирующую роль играют родовой травматизм, асфиксия.

Классическая ГрБН

Проявляется генерализованной кровоточивостью:

- Желудочно-кишечные кровотечения – кровавая рвота (гематемезис) и мелена (кишечное кровотечение), которые в ряде случаев могут привести к тяжелой анемии, гиповолемии, коматозному состоянию, шоку.
- Кровоизлияния в мозг и надпочечники с развитием неврологической симптоматики или симптомов острой надпочечниковой недостаточности.
- Пупочные и носовые кровотечения.
- Множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку разной локализации и величины.
- Геморрагии во внутренние органы.
- При несвоевременном лечении возможны профузные кровотечения, вплоть до смертельного исхода.

Поздняя ГрБН

- Развивается часто при диарее, холестатических желтухах, массивной антибиотикотерапии, т.е. при ситуациях нарушающих выработку и всасывание витамина К в кишечнике.
- Клиническими проявлениями поздней геморрагической болезни новорожденных могут быть обширные кожные экхимозы, внутричерепные кровоизлияния, мелена, гематемезис.

Диагностика ГрБН

- **Анамнез:** отсутствие других «фоновых» заболеваний у ребенка, отсутствие кровоточивости у других членов семьи.
- **Клиника:** генерализованная кровоточивость.
- **Лабораторные данные:** комплексный дефицит факторов II, VII, IX, X (замедление АЧТВ и протромбинового времени – показания протромбинового теста бывают ниже 10%-40%).
Другие показатели гемостаза остаются в норме.

Дифференциальная диагностика кровооточивости у новорожденных

Параметры гемостатза	ГрБН	ДВС-синдром (II, III стадии)	Тромбоцитопении без ДВС
Кол-во Тг	N	Сниженное	Сниженное
ПВ	Удлинено	Удлинено	N
ТВ	N	Удлинено	N
АЧТВ	Удлинено	Удлинено	N
ОФТ	N	Повышен	N
Фибриноген	N	Снижен	N

Дифференциальная диагностика кровоточивости у новорожденных (продолжение)

Параметры гемостатза	ГрБН	гемофилия	Наследственный дефицит факторов X, V или II
ПВ	Удлинено	N	Удлинено
АЧТВ	Удлинено	Удлинено	Удлинено
Эффект от витамина К	есть	нет	нет

Лечение ГрБН

- Кормление материнским молоком в соответствии с возрастными потребностями.
- Викасол внутривенно или внутримышечно – 5 мг (недоношенным 2 – 3 мг) дважды (иногда даже 3 раза) с интервалом 12 часов.
- Витамин К1 (филлохинон) – более эффективен, чем викасол. Доза – 0,5-1 мг.
- Трансфузии свежезамороженной или свежей нативной плазмы струйно из расчета 10 – 15 мл/кг.
- В случае кровотечения - местная гемостатическая терапия.

Профилактика ГрБН

- Викасол – внутримышечно сразу после рождения (2-3 мг для недоношенных и 5 мг для доношенных).
- Более эффективен витамин K_1 (недоношенным - 0,5 мг, доношенным – 1 мг).
- Всем детям с обструктивной желтухой, детям, получающим антибиотики широкого спектра действия или находящимся на полном парентеральном питании необходимо внутримышечное введение витамина К один раз в неделю.

Наследственные коагулопатии

- Среди наследственных коагулопатий наиболее распространенными являются гемофилия А и В.
- Важным в диагностике является сбор семейного анамнеза.
- В периоде новорожденности проявляются кровотечения очень редко.
- Проявлениями кровоточивости при всех видах неонатальных коагулопатий могут быть: длительные кровотечения из пупочной ранки, из мест инъекций, большие кефалогематомы, гематомы в местах инъекций (особенно часто ягодичные), экхимозы, носовые кровотечения, гематемезис.
- Кровоточивость при наследственных коагулопатиях требует экстренной заместительной терапии нативной или свежезамороженной плазмой.
- При идентифицированной гемофилии А и болезни Виллебранда значительно более эффективен *криопреципитат* (доза – 20-25 ЕД/кг (при тяжелых кровотечениях 50-60 ЕД/кг). Вливания повторяют до стойкой остановки кровотечения каждые 8 часов.
- При отсутствии у новорожденного с наследственной коагулопатией геморрагического синдрома нет нужды прибегать к заместительной терапии.

Трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура

- Обусловлена попаданием к плоду материнских анти-тромбоцитарных аутоантител (при наличии у матери ИТП, системной красной волчанки или синдрома Эванса).
- Антитромбоцитарные Ig G, попадая от матери к ребенку вызывают у него разрушение тромбоцитов.
- Клинически типичен кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы), кровотечения из слизистых оболочек, мелена, носовые кровотечения. Внутричерепные кровоизлияния возможны, но не часты. Длительность тромбоцитопении около 1,5-2 месяцев, но после 2 недель тяжесть геморрагического синдрома резко ослабевает.
- Диагноз основан на данных анамнеза и обнаружении на поверхности тромбоцитов матери и ребенка большого количества Ig G или антитромбоцитарных антител.

Лечение транссиммунной тромбоцитопении

- Кормить донорским молоком в течение 2-3 недель, далее прикладывать к груди под контролем количества тромбоцитов в крови ребенка.
- При тромбоцитопении ниже 30 000 в 1 мкл – в/в капельно вливать Ig G в дозе 0,4 г/кг (ежедневно на протяжении 5 дней).
- При неэффективности - заменное переливание крови и назначение преднизолона внутрь в дозе 2-4 мг/кг/сут, при подъеме количества тромбоцитов до 50 000 в 1 мкл дозу быстро снизить (курс не более 2 недель).
- При наличии лишь кожного геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов в крови более 35 000 в 1 мкл – активаторы агрегации тромбоцитов:
 - *эпсилон-аминокапроновая кислота* (по 0,05 г/кг 4 раза в день внутрь),
 - *кальция пантотенат* (по 0,01 г внутрь 3 раза в день),
 - *адроксон* (0,5 мл 0,025% раствора внутримышечно 1 раз в день),
 - *этамзилат натрия* (дицинон) по 0,05 г внутрь 3 раза в день,
 - *рутин*, снижающий проницаемость сосудов (по 0,005-0,01 г внутрь 3 раза в день).

Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

- *Возникает* при конфликте матери и плода по специфическим тромбоцитарным антигенам. Конфликт может возникать уже при первой беременности.
- *Клинически* АТП протекает более тяжело, чем трансиммунная. Чаще встречаются внутричерепные кровоизлияния. Чем позднее после рождения появилась кровоточивость, тем тяжелее протекает АТП.
- *Диагноз основан на*
 - выявлении антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери, но при нормальном количестве Ig G на ее тромбоцитах,
 - аглютинации тромбоцитов ребенка сывороткой крови матери.
- *Лечение:*
 - переливание тромбоцитной массы, полученной из крови матери или заменное переливание материнской крови при условии ее совместимости по АВ0 и резус-антигенам эритроцитов,
 - при нетяжелой кровоточивости – активаторы агрегации тромбоцитов,
 - кормить 1-2 недели донорским молоком.
- Вероятность развития АТП у следующего ребенка в семье 75%.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)

- образование внутрисосудистых микросгустков с потреблением в них прокоагулянтов и тромбоцитов, патологическим фибринолизом и одновременным развитием кровоточивости из-за дефицита гемостатических факторов.

Классификация стадий ДВС-синдрома

- стадия I – гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов;
- стадия II – переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах;
- стадия III – глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови).

Клиника ДВС-синдрома

- Повышенная кровоточивость на фоне основного заболевания.
- Кровотечения желудочно-кишечные, из мест инъекций, кровоизлияния в мозг и внутренние органы, «пупочный» геморрагический синдром, петехиально-экхимозная геморрагическая сыпь на коже.
- Тромбозы проявляются острой почечной недостаточностью, особенно при гемолизе эритроцитов, некрозами на коже, другими органными дисфункциями – мозговой комой, острой сердечно-сосудистой и надпочечниковой недостаточностью и др.
- Особенности ДВС-синдрома у новорожденных:
 - малосимптомность течения (отсутствие кровоточивости примерно у 1/3 больных),
 - скоротечность фазы гиперкоагуляции,
 - молниеносность течения,
 - высокая летальность даже при рациональном лечении.

Лабораторные проявления ДВС-синдрома у новорожденных в I фазе:

- тромбоцитопения, повышение агрегации тромбоцитов;
- усиление свертывания крови по ПТ, АЧТВ;
- существенное увеличение содержания РФМК в плазме по ОФТ;
- значительное снижение активности АТ III

Лабораторные проявления ДВС-синдрома у новорожденных во II фазе:

- сочетание нормо- или гиперкоагуляции по данным одних тестов и одновременное развитие гипокоагуляционных сдвигов по данным других тестов,
- продолжающееся нарастание тромбоцитопении, но снижение функциональной активности тромбоцитов,
- сохранение повышенного количества РФМК в плазме по ОФТ,
- снижение активности антитромбина III.

Лабораторные проявления ДВС-синдрома у новорожденных в III фазе:

- выраженная тромбоцитопения с признаками тромбоцитопатии,
- глубокая гипокоагуляция по общим коагуляционным тестам (ПТ, АЧТВ)
- значительное удлинение ТВ из-за снижения уровня фибриногена и его неполноценности,
- снижение содержания РФМК, определяемых по ОФТ
- крайне низкие уровни АТ III.

Лечение ДВС-синдрома

- Парентеральное введение викасола (1-3 мг).
- Трансфузия свежезамороженной плазмы.
- *В I фазе:*
 - мягкие антиагреганты: курантил (5 мг/кг/сут, деля на 2-3 приема), реополиглюкин,
 - препараты никотиновой кислоты (1 мг/кг) – для активации фибринолиза.
- *Во II и III стадиях:*
 - инфузии антиферментов: контрикал, трасилол (до 1000 ед/кг/сут делят на 2-3 введения в/в капельно или струйно в большом объеме физ. раствора),
 - переливание концентрата донорских тромбоцитов (2 ЕД) в комбинации со свежезамороженной плазмой (10-15 мл/кг капельно).

Эффективность терапии ДВС-синдрома

Оценивают через 12-24 часа от начала коррекционно-заместительной терапии по изменению лабораторных тестов:

- нарастание количества тромбоцитов,
- снижение РФМК в плазме и сыворотке,
- нормокоагуляция по показаниям ПТ, АЧТВ.

Рекомендуемая литература

- Основы перинатологии: Учебник / Под ред. Н.П.Шабалова и Ю.В.Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд., перераб. и доп. – С. 532-540.
- Э. Старых, А.Колесниченко Н. Прокопцева. Особенности гемостаза у детей. – Красноярск ООО «Поликом», 2002.

Спасибо за внимание!