

Е.Л. Кривошеина<sup>1</sup>, Л.П. Нганкам<sup>2</sup>, Б.Д. Капитонов<sup>2</sup>, В.Н. Корольков<sup>2</sup>,  
Л.Ш. Корсантия<sup>2</sup>

**ПОЗДНЯЯ ФОРМА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ  
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ Детская областная клиническая больница, Тверь

**В статье представлен клинический случай поздней формы геморрагической болезни новорожденных, протекавшей с массивным внутричерепным кровоизлиянием. Адекватная коррекция гемостаза обеспечила возможность эффективного проведения раннего нейрохирургического вмешательства.**

*Ключевые слова:* геморрагическая болезнь новорожденных, поздняя форма, коррекция гемостаза.

Геморрагическая болезнь новорожденных – это заболевание детей неонатального периода, проявляющееся повышенной кровоточивостью вследствие недостаточности факторов свертывания крови, активность которых зависит от содержания витамина К в организме. Витамин К – жирорастворимый витамин, необходимый для синтеза в печени факторов свертывания крови (факторов II, VII, IX, X; протеинов С и S), существует в трех фракциях: природный витамин К1 – филлохинон (его источник – зеленые растения), К2 – менахинон (содержится в продуктах животного происхождения, продуцируется микрофлорой кишечника) и синтетический препарат менадион (викасол), аналогичный витамину К3.

Витамин К очень плохо проникает через плаценту, его содержание в пуповинной крови всегда ниже, чем в крови матери. У новорожденных наблюдается физиологический дефицит витамина К, поскольку он созревает у новорожденного позже и концентрация витамин К-зависимых факторов достигает нормы взрослого к 6 месяцам. У здоровых доношенных новорожденных запаса витамина К достаточно для остановки кровотечения. Остальным детям (из групп риска) может потребоваться введение менадиона.

Геморрагическая болезнь новорожденных является наиболее частым заболеванием, связанным с этими нарушениями. Выделяют три ее формы. Ранняя форма встречается редко и характеризуется появлением симптомов кровоточивости в 1-е сутки после рождения; классическая форма развивается чаще на 2-5-е сутки жизни у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании и имеющих нарушенное кишечное всасывание. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных поражает детей первых 5-12 недель жизни (до 6 месяцев) вследствие алиментарного дефицита витамина К. Недостаточное поступление его с грудным молоком и различные сопутствующие заболевания ребенка

(нарушенная абсорбция витамина при заболеваниях печени и желчных путей, синдром сгущения желчи; подавление микробной флоры кишечника, образующей витамин К, при антибактериальной терапии; длительное отсутствие в пище жиров, необходимых для всасывания витамина К и др.) способствуют нарушению синтеза в организме ребенка «коагулологически» активных факторов свертывания крови, что в ряде случаев приводит к геморрагическим осложнениям, в том числе и кровоизлияниям в головной мозг.

К основным причинам заболевания со стороны матери относят: прием лекарственных препаратов во время беременности (антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств), проявления гестоза, гепатопатии и энтеропатии, патологию в родах, роды путем кесарева сечения, наследственный дефицит витамин К-зависимых факторов, диету, обедненную содержащими витамин К продуктами. Геморрагический синдром при преобладании этих причин протекает по типу криза.

Поздняя форма витамин К-зависимых кровотечений чаще встречается у мальчиков. Характерно сочетание трех факторов: отсутствие профилактики геморрагических состояний, грудное вскармливание ребенка и синдром холестаза.

Большинство пациентов поступают в стационар в летне-осенний период, рождены от здоровых матерей, в большинстве случаев не имевших факторов, отягощавших течение беременности и роды. Как правило, эти дети родились доношенными без сопутствующей патологии, находились на естественном вскармливании. Прибавка массы за первый месяц была нормальной. Матери по разным причинам предпочитали мясо-молочную диету, обедненную витамином К, и не принимали поливитаминные комплексы, содержащие витамин К.

Клинические проявления заболевания: мелена, кровоточивость из пупочной ранки, гематома мягких тканей после прививки от гепатита В путем внутримышечной инъекции, кровотечение после взятия крови, клинические проявления кровоизлияния в ЦНС, подтвержденные инструментальными методами исследования.

Для коагулограммы типично увеличение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время) при незначительном удлинении ТВ (тромбиновое время) вследствие близкого к норме уровня фибриногена. Результаты определения ПВ могут быть представлены в виде МНО (увеличено) и активности факторов протромбинового комплекса, которая резко снижена. Содержание щелочной фосфатазы увеличено вследствие повышения уровня общего билирубина.

Пациентам с геморрагической болезнью после подтверждения диагноза показан викасол 1 мг/кг массы тела (внутри 1 раз в сутки) в течение 3 дней. Коррекцию нарушений

свертывания крови осуществляют концентратом неактивированных факторов II, VII, IX, X, протеина С и протеина S в дозе 40,0-50,0 МЕ/кг в сутки или свежезамороженной плазмой (СЗП) из расчета 20 мл/кг. Использование концентрата факторов протромбинового комплекса корригирует нарушения свертывания крови в течение 1 часа, не создавая угрозы объемной перегрузки сосудистого русла. Болюсное введение криоплазмы со скоростью 10 мл/кг/ч увеличивает активность факторов протромбинового комплекса только на 5-7%, при введении 20-25 мл/кг в течение 1-2 часов возможно опасное для жизни осложнение трансфузии СЗП (кроме инфекций) – трансфузионно-обусловленное поражение легких (TRALI). Поэтому оптимально вводить не СЗП, а концентрат факторов протромбинового комплекса, выступающий в качестве препарата выбора.

Иллюстрацией к вышесказанному является случай из нашей практики (один из трех, зарегистрированных в течение 2016 года).

*Роман А., в возрасте 1 месяца 3 дней доставлен бригадой СМП в ДГКБ №3 г. Твери, откуда направлен в ДОКБ 15.05.2016 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне кольпита, легкой анемии, фетоплацентарной недостаточности IА степени; роды срочные самопроизвольные в затылочном предлежании, олигогидрамнион, оценка по Апгар 8-9 баллов, масса тела 3340,0 г. К груди приложен в родовом зале, вакцинирован БЦЖ и против гепатита В в роддоме, выписан на 4-е сутки. Вскармливание естественное.*

*Из анамнеза заболевания: в течение нескольких дней на коже появлялись единичные экхимозы, ребенок осмотрен хирургом и педиатром. Около 3 часов ночи 15.05.2016 г. появилось выраженное беспокойство, отказ от груди. Около 7 часов мать заметила асимметрию лица, отечность правого глаза, косоглазие. При поступлении в стационар состояние тяжелое: сознание сохранено, тремор рук и ног, зрачки D>S, фотореакции удовлетворительны, движения глазных яблок сохранены, горизонтальный нистагм, язык по средней линии, сухожильные рефлексы высокие с диссоциацией, патологических стопных рефлексов нет. Консультирован дежурным нейрохирургом. На СКТ головного мозга, выполненной по экстренным показаниям (15.05.2016 г.) выявлена картина правостороннего субарахноидального и субдурального кровоизлияния. Латеральная дислокация влево. Диффузный отек головного мозга. Ребенок госпитализирован в реанимационное отделение.*

*При исследовании системы свертывания крови в день поступления обнаружено: удлинение АЧТВ до 68,7 сек (норма 28-45 сек), резкое снижение протромбина по Квику –*

до 17,6% (норма 70-130%), увеличение МНО – 2,73 (норма 0,8-1,3) при нормальных показателях фибриногена (3,38 г/л) и тромбинового времени (12,3 сек).

Диагностирована поздняя форма геморрагической болезни новорожденных с массивным внутричерепным кровоизлиянием: субдуральная и эпидуральная гематома задней черепной ямки, диффузный отек головного мозга, дислокационный синдром. Судорожный синдром.

В гемограмме при поступлении легкая нормохромная анемия (Hb 102 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз  $24,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $342 \times 10^9$ /л. В динамике от 16.05.2016 Hb 86 г/л, эритроциты  $2,85 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,92; Ht 0,25, тромбоциты  $278 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $21,4 \times 10^9$ /л, п 11%, с 30%, л 47%, м 12%. Билирубин сыворотки крови при поступлении общий 39,0 (прямой 10,0) мкмоль/л, СРБ 7,3; через сутки билирубин 22,0 (прямой 2,0) мкмоль/л, СРБ 10,3. Анализы мочи и кала без патологии.

Коагулограмма от 17.05.2016: протромбин по Квику и МНО нормализовались, гиперкоагуляция в 1-ой фазе свертывания (АЧТВ 24,4 сек), Д-димер слабо положителен; от 18.05.2016 г. – без патологии.

Консультация офтальмолога от 19.05.2016 г.: ОУ ангиопатия сетчатки, отек век, конъюнктивы, 23.05 - парез отводящего нерва слева.

Нейросонография 19.05.2016 г.: асимметрия передних рогов боковых желудочков.

Назначен викасол 1 мг/кг массы тела внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней, трансфузия СЗП А(II), Rh-, затем концентрат неактивированных факторов протромбинового комплекса (факторы свертывания II, VII, IX, X и витамин К-зависимые антикоагулянты - протейн С и протейн S) – препарат протромплекс 600 из расчета 50 МЕ/кг массы тела. Произведена однократно заместительная гемотрансфузия, на фоне гемостатической терапии получал антибиотики (цефтриаксон), цераксон, затем ноотропы (ноохолин, нейпилепт), глицин, симптоматические средства.

21.05.2016 г. произведена операция: костно-пластическая трепанация черепа, эвакуация внутричерепных гематом, декомпрессия вещества головного мозга. Ребенок переведен в нейрохирургическое отделение. Послеоперационный период без особенностей. Заживление раны первичным натяжением.

Нейросонография 10.06.2016 г.: УЗ-картина последствий внутричерепного кровоизлияния: лейкомаляция в лобно-теменной области справа, заместительная вентрикуломегалия.

Осмотр офтальмолога 10.06.2016 г.: без патологии.

При осмотре невролога перед выпиской контактен, зрачки  $D=S$ , нистагма нет; сухожильные рефлексы высокие, без диссоциации. Менингеальных симптомов нет. В сфере черепно-мозговых нервов без особенностей.

В клиническом анализе крови при выписке:  $Hb$  108 г/л, лейкоциты  $10,2 \times 10^9$ /л, эозинофилия 17% без других особенностей.

Выписан 14.06.2016 г. под наблюдение педиатра, нейрохирурга и невролога с рекомендацией повторной госпитализации через 4 месяца. В возрасте 6 мес. получил плановое лечение в неврологическом отделении ДОКБ г. Твери в течение 2-х недель с диагнозом: Спастическая гемиплегия слева, как последствие перенесенного массивного субдурального и эпидурального кровоизлияния справа. Постгеморрагическая трансформация правого бокового желудочка.

У ребенка эмоциональный резонанс сохранен, активно лепечет, переворачивается, захватывает игрушки правой кистью. Голова правильной формы, черепные швы сомкнуты, большой родничок  $1 \times 1$  см спокойный. В сфере ЧМН: взгляд фиксирует, следит, в покое глазные яблоки в срединном положении, парез отводящего нерва справа, зрачки равномерны, фотореакции живые, корнеальные рефлексы сохранены, глазные щели симметричны, нистагма нет; нижняя челюсть занимает срединное положение, лицо симметрично, глотание и фонация не нарушены, рефлексы бульбарной группы вызываются, повороты головы не ограничены, язык по средней линии. Двигательная активность ограничена в левых конечностях. Мышечный тонус изменен по спастическому типу слева, левосторонний гемипарез. Сухожильные рефлексы  $S > D$  высокие с расширенной зоной, спонтанный рефлекс Бабинского слева. Координация и чувствительность не страдают; тремора, миоклоний, атаксии не выявлено. Сформирован выпрямляющий рефлекс с головы на шею, с головы на туловище, реакции равновесия; опора отсутствует. Соматический статус удовлетворительный. Масса тела 8900,0 г.

Клинический анализ крови:  $Hb$  109 г/л, эритроциты  $4,3 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,7; тромбоциты  $449 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $9,2 \times 10^9$ /л, п 2%, с 48%, э 3%, л 39%, м 8%, СОЭ 2 мм/ч. В коагулограмме незначительная активация фибринолитической системы без других отклонений от нормы. Биохимический анализ крови, ЭКГ, анализы мочи и кала без патологии.

Нейросонография: заключение - состояние после оперативного лечения. Асимметрия боковых желудочков. Видео-ЭЭГ: формирование основного коркового ритма в пределах возрастных границ. Пароксизмальной эпилептиформной активности и очага патологической электрической активности не выявлено. ЭХО-ЭГ: смещения

*срединных структур нет. Гипертензионно-гидроцефальные признаки легкие. Сурдолог: слух сохранен.*

*Получал физиолечение (СМТ паравертебрально на поясничный отдел позвоночника, красный и зеленый свет на левую кисть), ЛФК, массаж, рефлексотерапию, кортексин 2,5 мг в/м, глицин 0,1 (1/4 таб.)×2 раза в день (утро-обед).*

*При выписке рекомендовано соблюдение режима дня, продолжение приема глицина в течение 1 мес, семакс 0,1% 1 кап×2 раза в день в носовые ходы 1 месяц, по поводу легкой гипохромной анемии феррум-лек 2,5 мл×2 раза в день, наблюдение гематолога амбулаторно (контроль анализа крови через месяц).*

### **Заключение**

Положительная динамика состояния ребенка в настоящем клиническом наблюдении была обеспечена ранним хирургическим вмешательством при внутричерепной гематоме установленной локализации, оптимальным уровнем факторов свертывания в предоперационном периоде, обязательным мониторингом гемостаза. Оказание помощи и наблюдение пациентов должны осуществляться совместно нейрохирургической и гематологической службами в специализированных учреждениях с учетом доступности современных диагностических методов нейровизуализации и гематологических исследований, позволяющих оценить состояние гемостаза.

При отсутствии профилактики дефицита витамина К в роддомах детям, не относящимся к группе риска геморрагических синдромов, возможно учащение случаев геморрагических состояний, включая и кровоизлияния в головной мозг, после периода новорожденности вследствие алиментарного дефицита витамина К. Профилактическое включение в диету кормящих грудью матерей поливитаминного комплекса, содержащего витамин К, позволит предотвратить позднюю форму геморрагической болезни новорожденных, вызванную его алиментарным дефицитом.

### **Литература/References**

- 1) Бельченко Д.И., Есипов А.В., Кривошеина Е.Л. Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2006. - № 4. - С. 63.
- 2) Бельченко Д.И., Есипова А.В., Кривошеина Е.Л. Особенности взаимодействий клеток циркулирующей крови детей при неотложных состояниях // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2007. - Т. 86. - № 5. - С. 137-140.
- 3) Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л., Есипова А.В. Межклеточные взаимодействия в периферической крови детей с неотложной патологией // Клиническая физиология кровообращения, 2005. - № 3. - С. 27-31.

- 4) Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. / Н.Н. Володин и мн. др. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – С. 421-426.
- 5) Гордеева, О.Б. Витамин К-зависимые геморрагические состояния у детей после периода новорожденности / О.Б. Гордеева, Р.Ф. Тепаев, В.В. Ботвиньева и др. // Гематология и трансфузиология. –2016. –Т. 61, № 1. – С. 54-56.
- 6) Детские болезни. Учебник. / Под ред. Н.Н. Володиной, Ю.Г. Мухиной. – М.: Издательство «Династия», 2011. – Т. 1. – С. 164-175.
- 7) Дмитриев, В.В. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных / В.В. Дмитриев, Е.В. Дмитриев // Здоровоохранение. – 2014. – № 4. – С. 12-17.
- 8) Ермакова И.Н., Бельченко Д.И., Мизерницкш Ю.Л., Кочешкова О.А., Кривошеина Е.Л. Нарушения реологических свойств крови при бронхиальной астме у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009. - Т. 54. - № 2. - С. 25-29.
- 9) Кривошеина Е.Л., Бельченко Д.И. Особенности некоторых клинико-лабораторных показателей в зависимости от течения и исходов острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2005. - Т. 84. - № 3. - С. 40-43.
- 10) Смирнова Е.А., Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. Использование определения частоты экзоцитарного лизиса эритроцитов в костномозговых эритроклазических кластерах для прогнозирования характера течения и выбора терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 1997. - Т. 76. - № 4. - С. 15.