Геморрагический синдром в неонатологии. Этиология, патогенез, клиника. Принципы неотложной терапии.

Супрунец С.Н., к.м.н., заведующая ОАРИТН, ОКБ №2, г.Тюмень

## Актуальность проблемы

<u>Расстройство гемостаза в общей</u> <u>патологии новорождённых определяется:</u>

- высокой частотой
- разнообразием
- потенциально очень высокой опасностью геморрагических и тромбогеморрагических заболеваний и синдромов
- расстройства гемостаза являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большого числа других заболеваний (инфекционно-септических иммунных, сердечно-сосудистых)

### Процесс свертывания крови:

*І фаза* – плазма + тромбоциты + тканевые соки => тромбопластин

**ІІ фаза** — протромбин (в присутствии тромбопластина и кальция) => тромбин

*III фаза* – образование фибринового Сгустка *с помощью фибриногена* 



Роды и ранний постнатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, являющихся сами по себе факторами риска развития геморрагического синдрома:

- ◆ болевого
- ◆ травматического
- **♦** холодового
- ◆ оксидантного
- ◆ антигенного



Определенную напряженность гемостатических механизмов вызывают:

- необходимость обеспечения тромбоза пупочных сосудов, то есть активации системы гемостаза
- ▶ поддержание жидкого состояния крови в условиях перестройки гемодинамики, микроциркуляции в отдельных регионах
- ▶ повышенное разрушение эритроцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, характерное для первых дней внеутробной жизни



#### ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА И ЕГО ПАТОЛОГИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- В раннем постнатальном периоде имеется физиологическое снижение как уровня факторов свертывания (II, VII, IX, X, XI, и XII), так и физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и др.), а также основных компонентов фибринолиза и калликреин-кининовой системы
- Недоношенность приводит к более выраженному снижению уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, вследствие чего у этих детей существенно возрастает риск как геморрагических и тромбических осложнений, особенно ДВС-синдрома
- На состояние системы гемостаза новорожденных значительно влияют *сроки перевязки пуповины первого прикладывания к груди*

В первые минуты / часы жизни преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с целым рядом обстоятельств:

- стрессовая гиперкатехоламинемия (адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбиновой, кининовой и системы комплемента)
- повышение содержания АКТГ, СТГ, ангиотензина II альдостерона, также стимулирующих гемостаз
- поступление тканевого тромбопластина при отслойке плаценты
- физиологическая полицитемия
- повышенная потеря воды с поверхности кожи, влияющая на реологические свойства крови



В первые минуты / часы жизни преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с целым рядом обстоятельств:

- переходное состояние системной гемодинамики, т.е. временное функционирование фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические и функциональные свойства клеток крови
- приток крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты
- транзиторная активация гликолиза и ацидоза
- повышенный эритродиерез, приводящий к поступлению АДФ и других веществ, активирующих тромбоциты и их адгезию
- стимулирующее влияние на агрегацию тромбоцитов невысокой непрямой гипербилирубинемии, отмечаемой в эти сроки



В последующие 2—3 суток возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода



#### Среди них:

- транзиторная потеря массы тела и гипогидратация
- окончательное функциональное закрытие боталлова протока, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови
- максимально низкое давление в лёгочной артерии и транзиторная гипервентиляция, влияющая на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц
- выраженная миграция лейкоцитов в ткани
- транзиторный катар кишечника и начало всасыван молока, а следовательно, усиление мезентериального (портального) кровообращения

# Дополнительные механизмы поддержания гемореологии и транспорта кислорода:

- возможный мочекислый инфаркт (следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза)
- начало полового криза «лишение эстрогенов», обладающих антигемостатическими свойствами
- транзиторный гипотиреоидизм (тиреоидные гормоны обладают антикоагуляционным эффектом)
- минимальные концентрации кортизола
- инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены стимуляторы гемостаза
- катаболическая направленность обмена, сопровождающаяся на 4-й день максимальным уровнем жирных кислот в крови



# 3 сутки жизни характеризуются соответствующей сменой ситуации в системе гемостаза:

- при этом усиливается общая гипокоагуляционная и гипоагрегационная тенденции: снижаются уровни V VIII факторов
- максимальный разброс: VII, VIII, IX, XII факторов, ВМК, AT-III, PrC,  $\alpha_1$ AT, ПДФ,  $\alpha_2$ -МГ
- адгезия в основном обеспечивается возрастанием ФН при одновременном снижении ФВ
- изменяется профиль ингибиторов: вместо АТ- III повышаются уровни Prot.C,  $\alpha_1$ -AT и C1-ИН
- динамика С1-ИН представляет собой реакцию на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого он является



## К концу первой недели

- продолжается облитерация сосудов пуповины, венозного и артериального протоков
- однако сохраняется возможность функционирования венозного протока, что создает вероятность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень
- постепенно выводятся плацентарные и материнские гормоны и начинают активно функционировать собственные гипофиз и щитовидная железа
- меняется уровень катехоламинов и глюкокортикоидов
- снижается уровень перекисного окисления липидов



#### В системе гемостаза в эти сроки отмечается:

- повышение содержания II, XI факторов, ФВ, ВМК
- стабильным остаются уровни X фактора и ПГ
- снижается концентрация V и VIII, XII факторов и острофазовых белков
- уровни ведущих ингибиторов тромбина AT-III и Protoc, а также C1-ИН повышаются
- активация последнего, по-видимому, способствует стабилизации гемодинамических, гемостатических изавершению воспалительного процесса в пупочной ранке
- число новорожденных с уровнем ПДФ выше нормы снижается по сравнению с третьим днём, но остаё слав повышенным, что подтверждает наличие у больши ства здоровых новорожденных латентно текущего рассельного свёртывания

Таким образом, различные параметры системы гемостаза имеют максимальную вариабельность на разных сроках, наибольшей напряженностью характеризуются третьи сутки жизни.

Однако ряд факторов сохраняют стабильность в течение всей первой недели жизни.

# Классификация геморрагических расстройств у новорождённых:

#### Первичные геморрагические расстройства:

- Геморрагическая болезнь новорождённого
- Наследственные коагулопатии
- Тромбоцитопенические пурпуры
- Тромбоцитопатии

#### Вторичные геморрагические расстройства:

- ДВС-синдром
- Тромбоцитопенический геморрагический синдром
- Коагулопатический геморрагический синдром при инфекциях и гепатитах
- витамин-К-дефицитный геморрагический синдром механических желтухах
- медикаментозный тромбоцитопатический синдром

# ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЁННОГО (ГрБН)

Развивается у 0,25-1,5 % новорождённых при отсутствии профилактики её витамином К



# Патогенез ГрБН

Биологическая роль витамина К заключается в активировании процесса укарбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) факторе Стюарт-Проуэра (Х фактор), а также в антипротеазах С и S плазмы, участвующи в антисвёртывающих механизмах, остеокальцине и некоторых других белках

▶ При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбокси-II, VII, IX и X-факторы, которые не способны связывать Са<sup>++</sup> и полноценно участвовать в свертывании крови ▶ Витамин К очень плохо проникает через плаценту, и уровни его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери Факторами, способствующими К- гиповитаминозу у новорожденного, являются:

- назначение матери антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, больших доз антибиотиков широкого спектра действия
- гестоз на фоне низкого синтеза эстрогено
- ▶ гепато- и энтеропатии, дисбиозы и дисбактериозы кишечника у матери

- ► В организм человека витамин К поступает в виде филлохинона (2-метил 1,3-фитил-14-нафтохинон) витамина К<sub>1</sub> содержащегося в растительной пище
- ▶ Минимальная суточная потребность в витамине К₁ — 2 мкг/кг
- ▶ Микрофлора кишечника синтезирует менахинон — витамин К<sub>2</sub>, который является важным источником витамина К для организма новорождённого



# ГрБН различают:

- Раннюю (в первые 24 часа жизни)
- Классическую (1-5 дни жизни)

• Позднюю (2-8 недели жизни, реже до 6 мес.)



## Ранняя форма ГрБН

Геморрагический синдром в первые сутки жизни может быть обусловлен не только дефицитом витамина К, но и связан с лекарственной терапией матери:

- противосудорожные препараты
- оральные антикоагулянты
- антибиотики широкого спектра действия, особенно гепатотоксичные
- ацетилсалициловая кислота, получаемая матерью непосредственно до родов, может вызывать кровоточивость у новорожденного

#### Клиническая картина:

Ранняя ГрБН может начаться еще внутриутробно, и у ребёнка уже при рождении обнаруживают внутричерепные кровоизлияния при УЗИ мозга, кефалгематому, кожные геморрагии, кровотечения из пупка.

В переходе К-витаминодефицита в геморрагический синдром провоцирующую роль играют тяжёлая асфиксия, родовой травматизм.

Кожный геморрагический синдром особенно выраженным может быть в подлежащей части (ягодицы, кровоизлияния под апоневроз и др.), на месте наложения электродов при мониторном наблюдении.

Как проявление ранней ГрБН возможны и **лёгочны кровотечения, кровоизлияния в органы брю полости** (особенно часто печень, селезенку, надпочечники), **мелена.** 

# Классическая ГрБН:

- Мелена и гематемезис
- Кожные геморрагии
- ▶ Кровотечения при отпадении остатка пуповины или у мальчиков — после обрезания крайней плоти
- ▶ Носовые кровотечения
- ▶ Кефалгематомы
- Кровоизлияния под апоневроз
- ▶ У детей с тяжелой гипоксией, родовыми травмами дефицит витамина К может проявляться и в виде внутричерепных кровоизлияний, а также внутренних гематом или лёгочных и других кровотечений



#### Поздняя ГрБН:

#### Провоцирующие факторы:

- диарея с мальабсорбцией жиров,
  продолжающаяся более 1 недели
- атрезия желчевыводящих путей
- ▶ гепатит и другие виды холестатических желтух
- кистофиброз поджелудочной железы
- массивная антибиотикотерапия с использованием препаратов широкого спектра действия
- дефицит α₁-антитрипсина
- ▶ а-β-липо-протеинемия
- целиакия



### ГрБН необходимо дифференцировать с «синдромом заглоченной крови» матери

#### Тест Апта:

- Кровянистые рвотные массы или кал + вода = 4 мл надосадочной жидкости + 1 мл 1% гидрата окиси натрия
- через 2 минуты розовый цвет мелена, коричневый материнская кровь (гемоглобин А)



#### Клинические проявления поздней ГрБН:

- внутричерепные кровоизлияния
- обширные кожные экхимозы
- мелена
- гематемезис
- кровотечения из мест инъекций



Полипрагмазия увеличивает риск выявления геморрагии при дефиците витамина К

(использование одновременно трех и более тромбоцитарных ингибиторов)



# Диагноз

устанавливается на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных и подтверждают данными лабораторных исследований:

- ◆ При ГрБН уровень протромбина обычно около 10% от уровня у взрослых или ниже, выраженность снижения других витамин-Кзависимых факторов свертывания крови может варьировать
- ◆ Уровни фибриногена и других факторов свертывания крови, количество тромбоцитов обычно без отклонений от нормы



## Дифф. диагностика ГрБН:

- наследственная коагулопатия
- тромбоцитопеническая пурпура
- ДВС-синдром
- ГС при инфекциях
- медикаментозные осложнения
- при механических желтухах



#### Лечение:

- *Витамин К (викасол)* внутривенно или внутримышечно вводят дважды с интервалом 12 ч
- Доношенным новорожденным назначают 5 мг ви<mark>касола</mark> в/в или в/м, а недоношенным 2—3 мг

Обычно в течение 4 часов после внутривенного вливания витамина К протромбиновое и парциальное тромбопластиновое время нормализуется

При обильном или рецидивирующем кровоте внии с явлениями постгемаррагической анемии в переливают СЗП или свежую (не более 2 дней консервирования) кровь в дозе 15 мл/кг кап

# Профилактика ГрБН:

• ВИКАСОЛ – 1 мг/кг массы тела



# ДВС - синдром



"ДВС-синдром" - неспецифический обще-патологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нём тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибрино-литической и др.), образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбогеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных профузных кровотечений



ДВС-синдром – одна из причин высокой летальности при тяжёлых формах неонатальной патологии различной этиологии



- ▶ ДВС-синдром всегда имеет место при сепсисе
- ► Гемостазиологически он выявляется у всех детей, перенесших *полостные операции* по поводу атрезий желудочно-кишечного тракта с длительным наркозом
- ► ДВС развивается у 1/3 детей с *тяжёлой* интранатальной асфиксией и постгипоксическим синдромом

Повышенная чувствительность новорожденных ко всем факторам, инициирующим ДВС, связана, прежде всего, с физиологическими особенностями системы гемостаза новорожденного, а в частности:

- ▶ низкой способностью мононуклеарных фагоцитов очищать кровь от продуктов свертывания
- ▶ незрелостью печени, неспособной обеспечить адекватный компенсаторный синтез про- и антикоагулянтов
- ▶ трудностью поддержания адекватной перфузии в малых сосудах
- уязвимостью и лёгкой повреждаемостью большинства пусковых механизмов, приводящих к ДВС-синдрому



При ДВС-синдроме организм испытывает тяжелейшую двойную поломку:

- 1) повсеместное внутрисосудистое свертывание крови с неконтролируемыми микроциркуляциями в органах
- 2) последующее истощение гемостаза с неконтролируемыми кровотечениями

Причиной гибели больных может стать как первое, так и второе нарушение



# Несмотря на большое разнообразие причинных факторов, в основе большинства форм ДВС-синдрома лежат следующие механизмы (патогенез):

- 1. **«Протеолитический взрыв»** чрезмерное образование тромбина и плазмина в крови, вазоактивный эффект кининов, активация комплемента, «цитокиновый шторм», поступление клеточных протеаз, патологический фибринолиз
- 2. Системное поражение эндотелия (ацидоз, эндотоксикоз, экзотоксикоз и т.д.)
- 3. **Гиперкоагуляция**, связанная с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции при ведущей роли внешнего
- 4. **Блокада микроциркуляции** за счет образования растворимых комплексов фибрин-фибриноген и развития фибриновых микротромбов и далее реологической окклюзии капилляров за счет повышения вязкости крови (сладж, сгустки)
- 5. **Гипоксия и деструкция клеток** с дисфункцией ЦНС, почек, легких, печени, сердца полиорганная недостаточность
- 6. **Коагулопатия и тромбоцитопения потребления** с истощением в крови уровней как прокоагулянтов (факторов I, II, V, VIII, XIII, fW), так и естественных антикоагулянтов-ингибиторов активных сериновых протеаз (AT-III, протеинов C, S и др.)
- 7. **Патологический фибринолиз** со значительным повышением ПДФ, деградацией фибриноген протеолизом факторов V, VIII, XII, XII, KIII, fW, изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны, что нарушае как первичный, так и вторичный гемостаз, приводя к одновременному и последовательному развитию тромбозов и склонности к кровотечению



#### Виды ДВС-синдрома:

#### По патогенезу:

- 1. Инфекционно-септический
- 2. Первично асептический (часто наблюдается трансформация в инфекционно-септический):
  - связанный с деструкцией органов, тканей и клеток (ожоги, синдром сдавления, острый внутрисосудистый гемолиз, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода и др.)
  - неопластический (опухоли, лейкозы и др.)

#### По течению:

- 1. Острый, включая молниеносную (катастрофическую) форму:
  - гиперкоагуляционная фаза
  - переходная фаза
  - гипокоагуляционная фаза
  - фаза восстановления свертывания
- 2. Подострый (фазы такие же, как при острой форме)
- 3. Хронический (с длительным периодом гиперкоагуляции и/или гиперагрегаго тромбоцитов), в том числе при хронических воспалительных и иммунновоспалительных процессах, хроническом гемолизе



## СТАДИИ ДВС-СИНДРОМА

- **Стадия I** гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов
- Стадия II переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах
- **Стадия III** глубокая гипокоагуляция (вплоть до полной несвёртываемости крови)
- Стадия IV восстановительная или фаза исхода и осложнений при неблагоприятном течении



<u>Сепсис</u> является самой частой причиной ДВС в неонатальном периоде:

◆ Инфекционный фактор придает и клинической, и гемостазиологической картине **волнообразный характер** с отклонениями в сторону гипо- и/или гиперкоагуляции



### Клиническая картина ДВС синдрома

#### Характерны:

- длительные кровотечения из мест инъекций
- пурпура и экхимозы
- артериальная гипотензия
- акроцианоз
- олигурия или анурия
- мелкоочаговая неврологическая симптоматика
- признаки разных степеней угнетения ЦНС
- дыхательная недостаточность и СДР взрослого типа
- клинические проявления тромбозов некрозы кожи, острая почечная недостаточность
- спонтанные кровотечения легочные, кишечные носовые, гематурия, кровоизлияния во внутренни органы и мозг



У новорожденных с декомпенсированны ДВС-синдромом:

- ◆ развивается разной степени выраженности полиорганная недостаточность без или с признаками повышенной кровоточивости
- ◆ у большинства больных развивается и микроангиопатическая гемолитическая анемия
- ◆ для новорождённых типично волнообразное течение ДВС



### Комплекс методов диагностики ДВС-синдрома:

- 1. Определение клеточных маркёров:
- подсчет количества тромбоцитов в крови
- определение спонтанной агрегации тромбоцитов
- оценка фрагментации эритроцитов
- 2. Выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза увеличения содержания РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) в плазме (по фенантролиновому тесту) и в сыворотке (по ТСС тест склеивания стафилококков), уровня фибринопептида А, фрагмента D и D-димера
- 3. Оценка общих коагуляционных тестов (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновь и тромбиновый тесты, содержание в плазме фибриногена)



#### Лечение:

- ◆ гипоксемии
- гиповолемии и анемии
- артериальной гипотензии
- при надпочечниковой недостаточности глюкокортикоиды
- ацидоза
- инфекции
- токсикоза
- Витамин К однократно

При серьезной кровоточивости показана заместительная терапия — переливание СЗП (10—15 мл/кг струйно), тромбоцитарной массы.

Переливание СЗП повторяют каждые 8—12 ч.

• Если положительного эффекта после повторного переливания СЗП нет, целесообразно рассмотреть вопрос о ЗПК



# Профилактика:

- Предотвращение критических состояний, ассоциированных с высоким риском развития ДВС-синдрома, основа его профилактики.
- При полном парентеральном питании через сосудистые катетеры целесообразно во все растворы добавлять гепарин в дозе 0,1—0,4 ЕД на мл инфузионной жидкости.

### выводы:

- 1. ДВС-синдром развивается на фоне физиологической лабильности гемостаза, связанной с общей гомеостатической адаптацией к внеутробной жизни
- 2. У новорожденных детей нередко отсутствует четкая фазовость ДВС-синдрома
- 3. Неонатальный ДВС имеет различные гемостазиологически паттерны связанные с генезом: *септический*, постоперационный
- 4. Манифестация тромбо-геморрагических расстройств и их характер зависят от генеза ДВС-синдрома (инфекционный процесс и гипербилирубинемия способствуют проявлению геморрагического синдрома)

# Средства влияющие на свертывающую и антисвертывающие системы:

#### І. Гемостатические средства

- прямые коагулянты (тромбин, фибриноген)
- непрямые коагулянты (викасол)
- антифибринолитического действия (контрикал, абден)
- уменьшающие проницаемость сосудов (адроксон, дицинон)
- средства усиливающие агрегацию тромбоцитов (серотонин)

Из трав: лист крапивы, трава тысячелистника, кора калины, "водяного перца".

# II. Средства тормозящие свертывание крови (антитромбические средства)

- прямые антикоагулянты (гепарин)
- непрямые антикоагулянты (кумарин и его производные)
- фибринолитического действия (фибринолизин)
- средства препятствующие агрегации тромбоцитов (гепарин, аспир<mark>ин</mark> дипиридамол)
- средства препятствующие агрегации эритроцитов (трентал)



### 

