

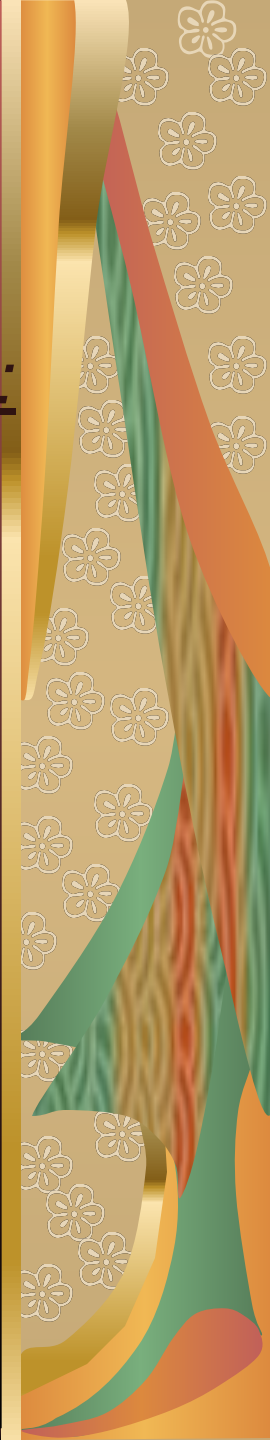
Геморрагический синдром в
неонатологии. Этиология,
патогенез, клиника.
Принципы неотложной терапии.

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

Актуальность проблемы

Расстройство гемостаза в общей патологии новорождённых определяется:

- **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:

I фаза – плазма + тромбоциты +
тканевые соки => тромбопластин

II 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**



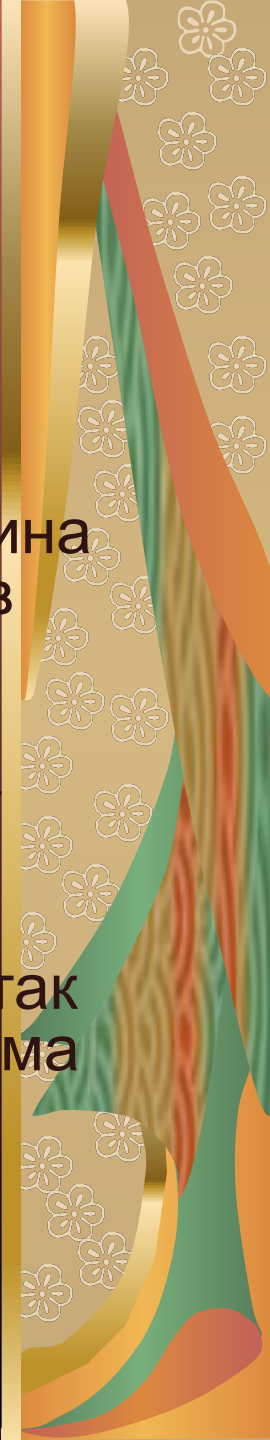
Определенную напряженность гемостатических механизмов вызывают:

- ▶ 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, так и тромбических осложнений, особенно ДВС-синдрома
- На состояние системы гемостаза новорожденных значительно влияют **сроки перевязки пуповины и 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 эритродиализ, 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 всасывания 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 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 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, АТ-III, PrC, α_1 АТ, ПДФ, α_2 -МГ
- адгезия в основном обеспечивается возрастанием ФН при одновременном снижении ФВ
- изменяется профиль ингибиторов: вместо АТ- III повышаются уровни Prot.C, α_1 -АТ и С1-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 — АТ-III и Prot. C, а также С1-ИН повышаются
- активация последнего, по-видимому, способствует стабилизации гемодинамических, гемостатических и к гемостазу и завершению воспалительного процесса в пупочной ранке
- число новорожденных с уровнем ПДФ выше нормы снижается по сравнению с третьим днём, но остаётся повышенным, что подтверждает наличие у большинства здоровых новорожденных латентно текущего рассеянного 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 при механических желтухах
- медикаментозный тромбоцитопатический синдром

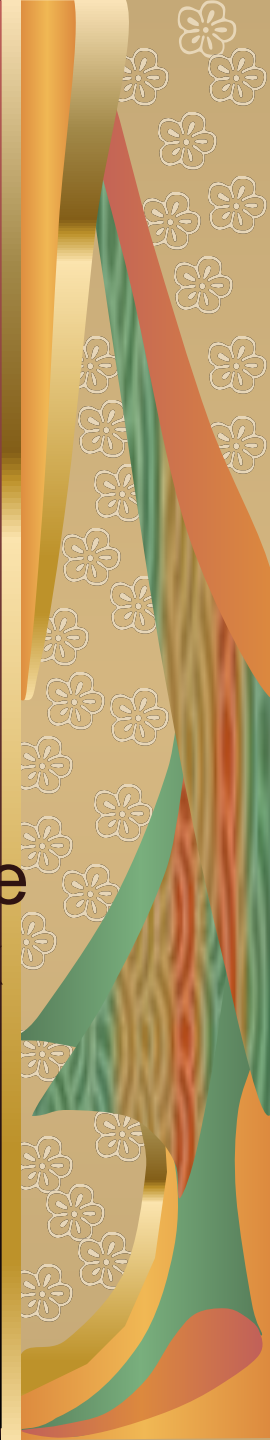
ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЁННОГО (ГрБН)

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



Патогенез ГрБН

- ▶ Биологическая роль **витамина К** заключается в активировании процесса у-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) и факторе Стюарт-Проуэра (X фактор), а также в антипротеазах С и S плазмы, участвующих в антисвёртывающих механизмах, остеокальцине и некоторых других белках



► При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбоксии-II, VII, IX и X-факторы, которые не способны связывать Ca^{++} и полноценно участвовать в свертывании крови

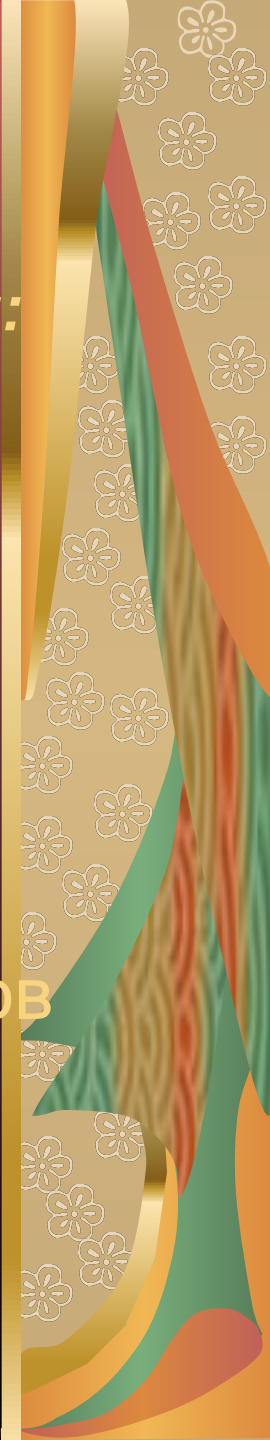


▶ Витамин К очень плохо проникает через плаценту, и уровни его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери



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 эстрогенов
- ▶ 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 K_1 , содержащегося в растительной пище
- ▶ Минимальная суточная потребность в витамине K_1 — 2 мкг/кг
- ▶ Микрофлора кишечника синтезирует менахинон — витамин K_2 , 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 гемorragии, 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 мониторинге наблюдении.

Как проявление ранней ГрБН возможны и **лёгочные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной 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
- ▶ кистозный фиброз поджелудочной железы
- ▶ массивная антибиотикотерапия с использованием препаратов широкого спектра действия
- ▶ дефицит α_1 -антитрипсина
- ▶ α - β -липо-протеинемия
- ▶ целиакия



ГрБН необходимо дифференцировать с «синдромом заглощенной 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 подтверждаются данными лабораторных исследований:

- ◆ При ГрБН уровень протромбина обычно около 10% от уровня у взрослых или ниже, выраженность снижения других витамин-К-зависимых 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 викасола 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 кровотечении с явлениями постгеморрагической анемии в/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 кровотоки 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 тромбгеморрагий, 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

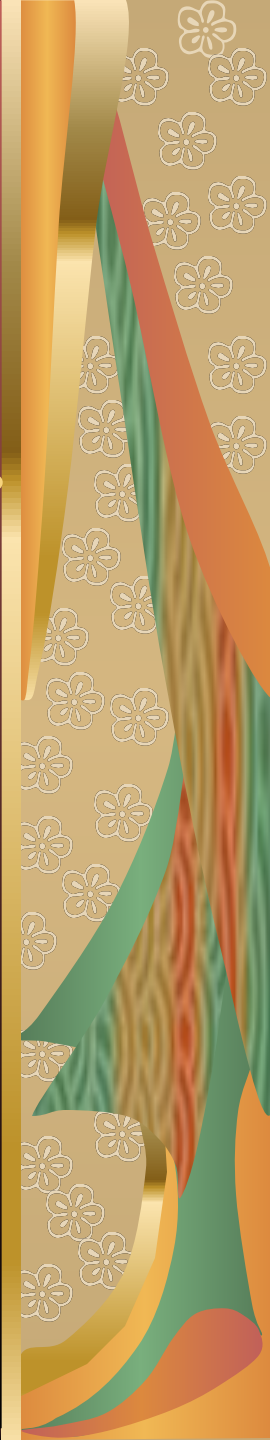


- ▶ ДВС-синдром всегда имеет место при ***сепсисе***
- ▶ Гемостазиологически он выявляется у всех детей, перенесших ***полостные операции*** по поводу атрезий желудочно-кишечного тракта с длительным наркозом
- ▶ ДВС развивается у 1/3 детей с ***тяжёлой интранатальной асфиксией*** и ***постгипоксическим 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 полиорганная недостаточность** — с дисфункцией ЦНС, почек, легких, печени, сердца
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 фибриногена протеолизом факторов V, VIII, XII, XI, XIII, fW, изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны, что нарушает 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 гиперагрегации тромбоцитов), в том числе при хронических воспалительных и иммуно-воспалительных 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



Сепсис является самой частой причиной ДВС в неонатальном периоде:

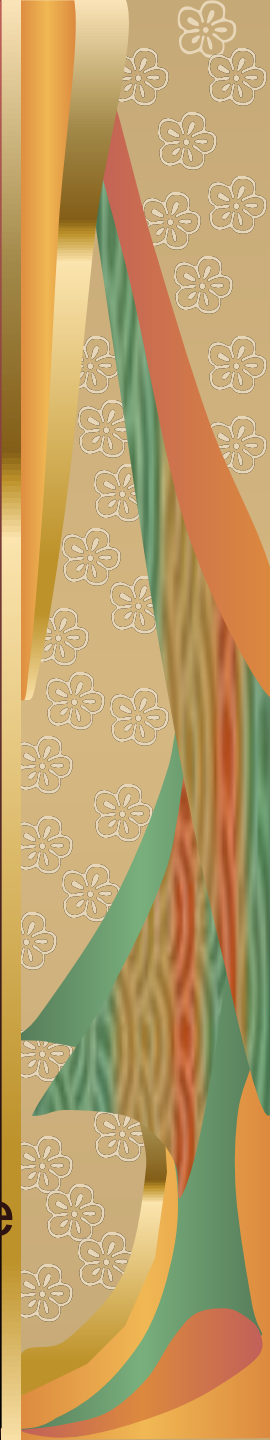
◆ Инфекционный фактор придает и клинической, и гемостазиологической картине волнообразный характер с отклонениями в сторону гипо- и/или гиперкоагуляции



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 внутренние органы и мозг



У новорожденных с декомпенсированным 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, протромбиновый 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 гемостазиологические паттерны связанные с генезом: *септический, постгипоксический, 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:

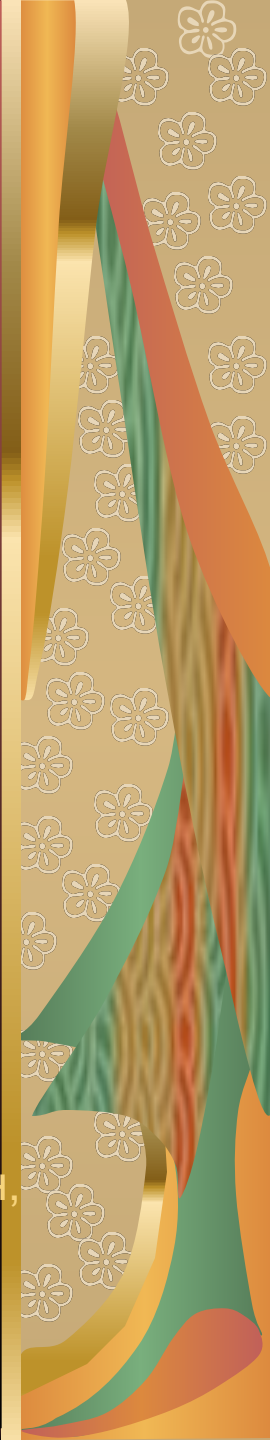
I. Гемостатические средства

- прямые коагулянты (тромбин, фибриноген)
- не прямые 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)
- не прямые антикоагулянты (кумарин и его производные)
- фибринолитического действия (фибринолизин)
- средства препятствующие агрегации тромбоцитов (гепарин, аспирин, дипиридамол)
- средства препятствующие агрегации эритроцитов (трентал)



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

