

**К. В. Ковалёва, И. В. Лакизо**  
**ПРЕДИКТОРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ:  
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗВЕСТНОЙ ПРОБЛЕМЫ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. И. А. Логинова*

*2-я кафедра детских болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Гемокоагуляционные расстройства являются одной из актуальнейших проблем в педиатрии. Важность обусловлена потенциальным риском развития жизнеугрожающих состояний в связи с возможными нарушениями функций жизненно важных органов, тяжелой гипоксией, явившихся следствием массивной кровопотери.

**Ключевые слова:** геморрагическая болезнь новорожденных, наследственная тромбофилия.

**Resume.** Coagulation disorders are one of the most topical issue in paediatrics. The importance of this problem is determined by the potential risk of developing life-threatening conditions associated with possibility of functions failure of vital organs, severe hypoxia, caused by massive blood loss.

**Keywords:** hemorrhagic disease of the newborn, hereditary thrombophilia.

**Актуальность.** Гемокоагуляционные расстройства являются одной из актуальнейших проблем в педиатрии. Важность заявленной тематики обусловлена потенциальным риском развития жизнеугрожающих состояний в связи с возможными нарушениями функций жизненно важных органов, тяжелой гипоксией, явившихся следствием массивной кровопотери. Случаи же внутричерепных кровоизлияний дают высокий уровень летальности и инвалидизации в раннем детском возрасте. Обоснованное беспокойство клиницистов вызывают геморрагические расстройства у детей, рожденных от женщин с диагностированной наследственной тромбофилией, по причине которой последние получали в течение настоящей беременности низкомолекулярные гепарины (фрагмин).

**Цель:** изучение факторов, являющихся предикторами к развитию геморрагической болезни новорожденных в зависимости от времени возникновения геморража.

**Задачи:**

1. Анализ пре- и гравидарного анамнеза матерей детей, у которых развилась ранняя, классическая либо поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.
2. Выделение факторов, которые могли явиться провокационными для развития геморрагической болезни новорожденных.
3. Оценка особенностей постнатальной адаптации у детей, рожденных от матерей с наследственной тромбофилией.

**Материал и методы.** Предметом нашего наблюдения и исследования были 32 доношенных младенца, имевших клинико-лабораторные признаки ранней, классической или поздней геморрагической болезни новорожденных. В зависимости от сроков манифестации клинических проявлений геморрагического синдрома дети были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 10 новорожденных, геморрагические нарушения у которых возникли в течение 1-х суток жизни, и им был выставлен диагноз «ранняя геморрагическая болезнь новорожденных». Ко 2-ой были отнесены 8 детей, клинические проявления геморрагического синдрома у которых возникли на 2-е – 5-е сутки жизни (классическая геморрагическая болезнь

новорожденных). 3-я группа была представлена 14-ю новорожденными с манифестацией геморрагических нарушений на 1-м – 2-м месяце жизни (но не в течение раннего неонатального периода), т.е. поздняя геморрагическая болезнь новорожденных. Набор материала проводился в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска (отделение анестезиологии и реанимации (с палатами реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей)) и в УЗ «3-я детская клиническая больница» г. Минска (инфекционные отделения новорожденных и недоношенных детей № 4, №5). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10,0. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

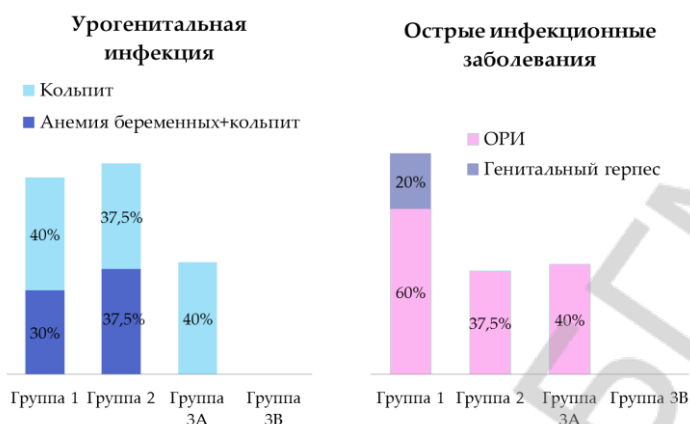
**Результаты и их обсуждение.** Новорожденные 1-й группы родились от 10 матерей, средний возраст которых составил  $28,5 \pm 0,86$  лет. Средний возраст матерей детей 2-й группы составлял  $24,25 \pm 1,91$  лет. Пятеро новорожденных из 3-й группы родились от женщин в возрасте  $25,68 \pm 2,32$  лет, не имевших риска тромботических осложнений (подгруппа 3А), а 9 детей этой группы (подгруппа 3В) были рождены от женщин в возрасте  $32,46 \pm 1,27$  лет с диагностированной наследственной тромбофилией. При анализе возраста матерей было выявлено, что женщины из группы 3В достоверно старше при сравнении с матерями всех групп ( $p < 0,05$ ).

Среди всех экстрагенитальных заболеваний тиреоидная патология у матерей встречается во всех исследуемых группах, однако несколько чаще в группе 3В (44,4%), хронические неинфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта в прегравидарном анамнезе характерны для матерей 1 и 3А групп. Отягощение гинекологического анамнеза отмечалось у 50% женщин 2 группы (рисунок 1).



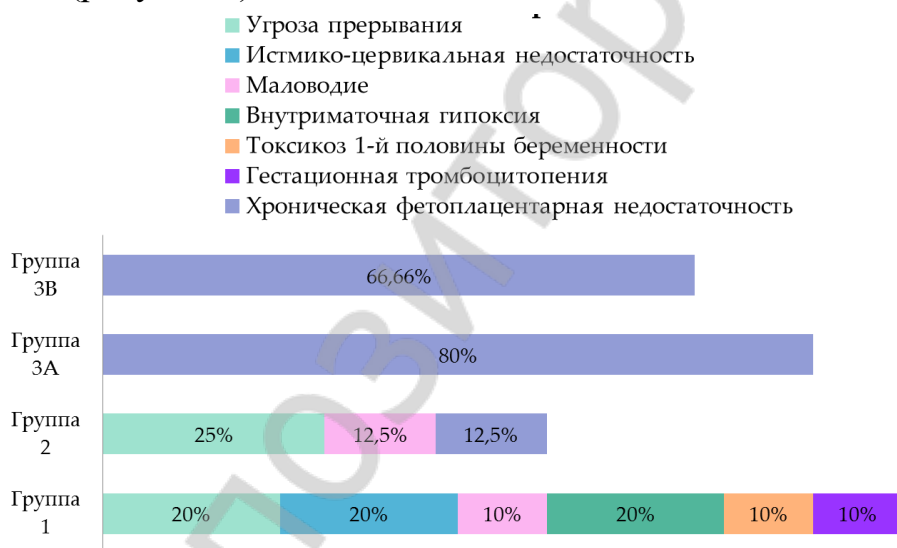
**Рисунок 1** – Прегравидарный анамнез матерей

При анализе гравидарного анамнеза матерей было выявлено, что инфекции урогенитального тракта наблюдались чаще у матерей 1 и 2 групп (70% и 75% соответственно), однако острые респираторные инфекции во время беременности чаще переносили матери из группы 1 (60%) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Гравидарный анамнез матерей**

При анализе осложнений беременности в группах 3А и 3В встречалась исключительно хроническая фетоплацентарная недостаточность (80% и 66,7% соответственно). Наиболее часто осложнения беременности встречались у матерей 1 группы (рисунок 3).

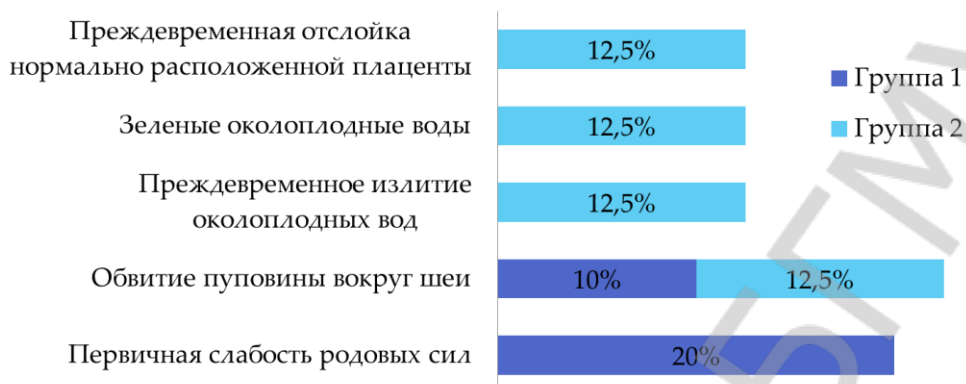


**Рисунок 3 – Осложнения беременности**

Анализ предыдущих беременностей показал, что у матерей 1 группы в двух случаях (20%) отмечалось отягощение гравидарного анамнеза (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность); у матерей 2 группы отягощение гравидарного анамнеза предыдущих беременностей выявлено в трех случаях (37,5%): у одной женщины - самопроизвольный выкидыш, две неразвивающиеся беременности у второй и неразвивающаяся беременность и рождение ребенка с врожденным пороком сердца еще у одной женщины. В группе 3В предыдущие

беременности заканчивались либо спонтанным прерыванием в раннем сроке, либо «замиранием» в сроке 9-12 недель.

Осложнения в родах встречались только в 1 и 2 группах, в большей степени встречались в группе 2 (рисунок 4).

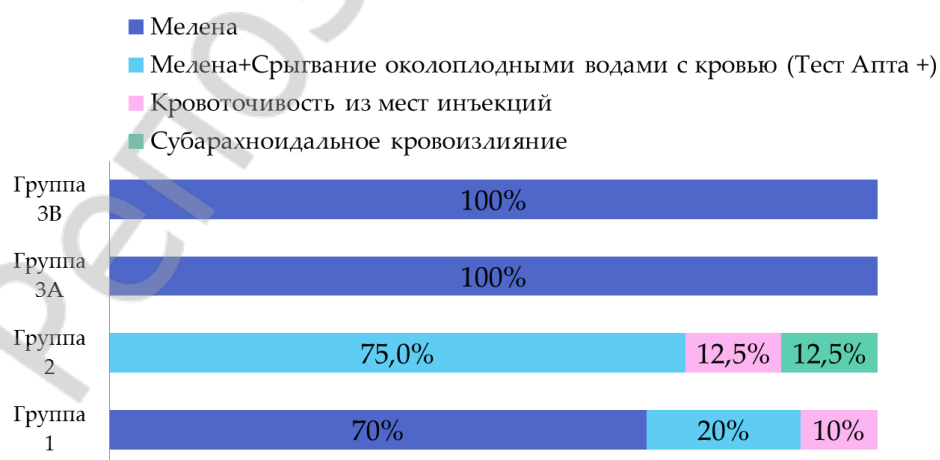


**Рисунок 4** – Осложнения в родах

Все дети из 3А и 3В групп родились без асфиксии. Два новорожденных из 1 группы родились с оценкой по Апгар 6/7, 7/7. Один ребенок из 8 новорожденных 2 группы - с оценкой по Апгар 6/7.

Клинические проявления геморрагических расстройств в 1 группе у 5 (50%) детей проявлялись в первые часы жизни, у остальных – во 2 половине 1 суток. Во 2 группе у 6 детей (75%) клиника развилась на 2 сутки жизни, у 2 детей (25%) – на 3 и 4 сутки. В группе 3А и 3В течение раннего неонатального периода не имело каких-либо отклонений, дети были выписаны на 4-5 сутки на амбулаторный этап. Далее в возрасте от 18 суток до 1,5 месяца были госпитализированы в 3 ГДКБ с признаками кровоточивости из желудочно-кишечного тракта.

Наиболее частые проявления геморрагических расстройств представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5** – Клинические проявления геморрагических расстройств

Показатели гемостазиограмм у новорожденных на пике геморрагических проявлений представлены в таблице 1. При анализе параметров гемостаза было выявлено достоверное удлинение АЧТВ при сравнении 2 группы с группами 3А и 3В ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий между 1 и 2 группами не выявлено. Также обнаружено достоверное удлинение ПТВ во 2 группе в сравнении с группой 3А ( $p < 0,05$ ). Удлинение МНО достоверно значимо у детей из 1 группы в сравнении с детьми из групп 3А и 3В ( $p < 0,05$ ). В целом с достоверностью 95% можно утверждать, что более выраженная гипокоагуляция наблюдается у детей из групп с ранней и классической геморрагической болезнью новорожденных.

**Таблица 1.** Параметры гемостаза у новорожденных с ранней, классической и поздней геморрагической болезнью

Группы	АЧТВ, с	ПТВ, с	ПТИ	МНО	фибриноген
1	48,41±6,94	19,71±2,3	0,65±0,03	2,1±0,27	2,33±0,17
2	71,91±9,23	25,33±3,72	0,67±0,05	1,99±0,34	1,94±0,33
3А	38,41±4,32	14,7±2,11	0,84±0,12	1,3±0,08	2,4±0,22
3В	36,19±5,71	16,75±1,37	0,79±0,08	1,4±0,03	1,9±0,17

Обследование матерей детей подгруппы 3В проводилось в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» в Центре ДНК-биотехнологий, в лаборатории генетики человека. При анализе генетических паспортов женщин выявлены следующие гены, связанные с нарушением нормального течения беременности: у 4-х женщин обнаружена лейденская мутация (ген V фактора свертывания крови); у 2-х женщин выявлен неблагоприятный аллель гена XIII, а также неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена); у 2-х женщин зафиксирован повышенный уровень гомоцистеина, у 1 женщины обнаружен и ген V фактора свертывания крови, и ген XIII фактора, и ген ингибитора активатора плазминогена PAI I.

Как известно, наличие лейденской мутации повышает вероятность невынашивания беременности на ранних сроках в 3 раза, вызывает синдром задержки роста плода, поздний гестоз, ФПН. У лиц – носителей аллеля гена XII в 51% случаев зафиксировано привычное невынашивание беременности. Неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена) повышает риск привычного невынашивания беременности, увеличивает риск тяжелого гестоза в 2-4 раза, а также риск внутриутробной гипотрофии и гибели плода.

#### **Выводы:**

1. Предикторами геморрагической болезни новорожденных являются (расположены в порядке значимости): инфекции беременной, фето-плацентарная недостаточность, тиреоидная патология, осложнения родов. Инфекционный агент, возможно, вызывает более ранние гипокоагуляционные изменения, гипоксия же, в свою очередь, делает их несколько отсроченными во времени.

2. Вопрос об абсолютной непроницаемости фето-плацентарного барьера для НМГ является дискуссионным. Если допустить даже незначительное проникновение НМГ через плаценту и воздействие на систему гемостаза плода, то возможно изменение всех фаз свертывания плодовой крови.

3. Детей, рожденных от женщин с диагностированной наследственной тромбофилией, получавших во время беременности НМГ, следует отнести к группе

высокого риска развития геморрагического синдрома с возможной его реализацией в течение 1-го полугодия жизни.

4. Исходя из предложенной группы риска, является целесообразным внутримышечное или внутривенное введение этим детям витамина К1 сразу после рождения в дозе 1 мг доношенным, 0,5 мг недоношенным, а также на 3-и сутки жизни, а затем курсовое назначение энтерального комплексного поливитаминного препарата, включающего витамин К.

5. Вопрос о назначении всем без исключения новорожденным витамина К на 1-ые сутки жизни остается открытым.

*K. V. Kovaleva, I. V. Lakizo*

**PREDICTORS OF HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS: MODERN ASPECTS OF A KNOWN ISSUE**

*Tutor: docent I. A. Loginova*

*2nd Department of Children's Diseases,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Верткий, А.Л., Ткачева, О.Н., Гальперин, В.А. Профилактика тромбозов и особенности антикоагулянтной терапии у беременных/ А.Л. Верткий [и др.]// Гинекология. – 2003. - том 5. - №6.
2. Мурашко, А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности/ А.В. Мурашко // Трудный пациент. – 2009. - №1. - С.21-27.
3. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М., 2007.
4. Неонатология: учебник /А.К. Ткаченко [и др.]; под ред. А.К. Ткаченко, А.А. Устинович. – Минск: Высшая школа, 2017. – 608с.
5. Неонатология: учебное пособие: в 2-х т. /Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т.2. – 768с.
4. 5.Visser J. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HAVENOx: a randomized multicenter trial. Thromb Haemost 2011; 105(2): 295-301.