

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Т.Н. Войтович¹, О.А. Платонова¹, Е.Н. Альферович¹, И.Н. Евстигнеев², Е.А. Саржевская², В.В. Дмитриев³

Белорусский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней, г. Минск, Республика Беларусь¹

6-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь²

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Республика Беларусь³

УДК 616-053.31:616.151-056.7

Ключевые слова: ранний неонатальный период, наследственные нарушения свертывания крови, гемофилия А, заместительная гемостатическая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Т.Н. Войтович, О.А. Платонова, Е.Н. Альферович, И.Н. Евстигнеев, Е.А. Саржевская, В.В. Дмитриев. Наследственные нарушения свертывания крови у новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 882–885.

Представлено описание клинического случая тяжелой гемофилии А у новорожденного с базовой активностью фактора VIII менее 1%. Клинические проявления геморрагического синдрома были неспецифичны, позволяли определить направление лабораторного поиска нарушений первичного и вторичного гемостаза. Уточнение диагноза и выбор гемо-

статической терапии были выполнены после лабораторного исследования свертывания крови. Представленные исследования отражают наиболее типичные ошибки на этапах диагностики и коррекции нарушений свертывания крови, что позволит в будущем улучшить качество медицинской помощи новорожденным.

INHERITED COAGULATION DISORDERS IN NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

T. N. Voitovitch¹, O.A. Platonova¹, E.N. Alferovich¹, I.N. Evstigneev², E.A. Sarzhevskaya², V.V. Dmitriev³

Educational Institution «Belarusian State Medical University», 2nd Department of Childhood Diseases, Minsk, Republic of Belarus¹

6th Minsk City Clinical Hospital, Republic of Belarus²

Republican Scientific and Practical Center of children's Oncology, Hematology and Immunology, v. Borovliany, Republic of Belarus³

Key words: early neonatal period, hemophilia A, inherited coagulation disorders in newborns, hemostatic replacement therapy.

FOR REFERENCES. T. N. Voitovitch, O.A. Platonova, E.N. Alferovich, I.N. Evstigneev, E.A. Sarzhevskaya, V.V. Dmitriev. Inherited coagulation disorders in newborns in the early neonatal period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 882–885.

The article presents a rare case of a hereditary coagulation disorder (factor VIII deficiency). The reported rare case of hemophilia A manifestation in a child in the early neonatal period emphasizes the need for an accurate collection of a family history of bleeding, as well as an assessment of specific clinical and laboratory data and a differential diagnosis with other disorders of the blood coagulation system. The clinical manifestations of hemorrhagic syndrome were

not specific; they allowed us to determine the direction of the laboratory search for violations of primary and secondary hemostasis. Clarification of the diagnosis and the choice of hemostatic therapy were performed after a laboratory study of blood coagulation. The presented studies reflect the most typical errors at the stages of diagnosis and correction of blood coagulation disorders, which will improve the quality of medical care for newborns in the future.

Введение

Среди врожденных коагулопатий наиболее часто встречаются гемофилия А (дефицит фактора VIII) и гемофилия В (болезнь Кристмасса, дефицит фактора IX), регистрируемые только у лиц мужского пола. Гемофилия А составляет 80–85% всех случаев гемофилии [1–3]. Частота встречаемости гемофилии А составляет от 1:5000 до 1:10000 мальчиков. Родители ребенка могут уточнить семейный анамнез только в половине случаев – наличие кровотечений у мужчин по материнской

линии. В периоде новорожденности симптомы гемофилии регистрируют реже, чем это происходит в возрасте 1–4 лет [4].

Гемофилия В встречается в 4 раза реже, чем гемофилия А. Гемофилию В редко диагностируют в первые месяцы жизни. Наследственный дефицит фактора XI (болезнь Розенталя, гемофилия С), фактора XII (болезнь Хагемана), фактора VII (гипопротромбинемия), фактора X (болезнь Стюарта-Прауэр), фактора V (парагемофилия), фактора II (гипопротромбинемия), фактора I (А-гипофибриногенемия) и дефицит фактора XIII отно-

сятся к категории редких форм наследственных коагулопатий.

Клинические проявления гемофилии могут возникать, начиная с младенческого возраста. В периоде новорожденности геморрагический синдром возникает только при тяжелом дефиците фактора VIII (реже фактора IX). Геморрагический синдром проявляется отсроченным (через 0,5-1 час после травмы) кровотечением, после прокола кожи или венопункции, выполненных с целью получения крови для лабораторных исследований; зарегистрированы случаи кровотечения из культи пуповины [4]. Высока вероятность возникновения в интранатальном периоде кефалогематом, подкожных и внутримышечных гематом, возможны внутричерепные кровоизлияния. Гемофилию А следует отличать от врожденного и приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, включая геморрагическую болезнь новорожденных. В течение первых 6–9 месяцев жизни пациенты с гемофилией от геморрагий страдают редко. Однако, как только ребенок начинает ходить, вставать, и возрастает риск травматизации, появляются кровотечения.

Согласно классификации, рекомендованной Всемирной Федерацией Гемофилии (Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition, jul., 2012), в настоящее время выделяются три степени тяжести гемофилии А и В: тяжелую, среднетяжелую и легкую. Выраженность проявлений заболевания зависит от концентрации фактора VIII или IX в плазме крови пациента [5]. Тяжелая степень – уровень фактора до 1%. Средняя степень тяжести – уровень фактора от 1 до 5%. Легкая степень – уровень фактора 5-40%.

Клинические проявления геморрагического синдрома в период новорожденности неспецифичны, позволяя заподозрить патологию свертывания крови и определить направление лабораторного поиска. Принятие терапевтического решения, ориентированного на наиболее часто встречающиеся нарушения свертывания крови, может стать причиной фатальной ошибки. Поэтому проведение селективной гемостатической терапии возможно только после лабораторной идентификации заболевания.

Цель исследования – оценить последовательность действий и эффективность оказания специализированной медицинской помощи новорожденному с геморрагическим синдромом.

История болезни

Ребенок М, мальчик, родился доношенным через естественные родовые пути, от 1 беременности, 1 срочных родов, в сроке гестации 277 дней, массой тела 3420 г. длиной 51 см. Из анамнеза матери не было установлено

повышенной кровоточивости в семье. Женщина имела следующие экстрагенитальные заболевания: гипоплазия щитовидной железы, гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации, ретикулярный варикоз нижних конечностей, сложный миопический астигматизм. Гинекологический анамнез: хронический цервицит.

Настоящая беременность протекала на фоне анемии легкой степени, в 3 триместре диагностирован кольпит. В антенатальном периоде диагностирован врожденный порок развития плода: расщелина верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти слева.

Интранатальный период протекал без осложнений. Оценка по Апгар при рождении через 1/5 минут составила 8/8 баллов. Ребенок родился 11.01.2020 года в 23.40 в удовлетворительном состоянии. При первичном осмотре установлена группа риска по внутриутробному инфицированию. Выявлена врожденная расщелина верхней губы и альвеолярного отростка, сосет самостоятельно, глотает, не поперхивается. В первые сутки жизни отмечена повышенная кровоточивость из места прокола кожи для получения капиллярной крови с целью лабораторных исследований, длительность кровотечения составляла от 30 минут до 1 часа. В первичном общем анализе крови (ОАК) уровень гемоглобина (Hb) – 152 г/л, эритроцитов – $4,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит (Ht) – 44,5%, тромбоциты – $317 \times 10^9/л$. На спине появилась обширная гематома, распространившаяся за 12 часов до пояснично-крестцового отдела, а в местах инъекций мелкие гематомы. В гемостазиограмме в 1 сутки жизни активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 53 сек. (удлиненно), протромбиновое время (ПТВ) – 13,8 сек., протромбиновый индекс (ПТИ) – 0,81, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,2, фибриноген – 2,68 г/л. В динамике отмечено нарастание тяжести состояния ребенка, обусловленное геморрагическим синдромом гематомного типа, что было расценено как проявление коагулопатии неуточненного генеза. Ребенок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации новорожденных детей. Экстренно проведено лабораторное обследование. Результаты ОАК (13.01.2020, в 07.59): Hb упал со 152 до 64 г/л, эритроциты с $4,5 \times 10^{12}/л$ до $1,93 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $200 \times 10^9/л$. Гемостазиограмма: АЧТВ увеличилось с 53 до 67,1 сек., ПТВ 15,9 сек, ПТИ 0,71, МНО 1,41, фибриноген 2,98 г/л.

Учитывая данные анамнеза, клинико-лабораторные данные был выставлен предварительный клинический диагноз:

Основной: Внутриутробная инфекция, неуточненная. Коагулопатия неуточненного генеза (дефицит факторов свертывания?).

Осложнения: Геморрагический синдром. Анемический синдром. Синдром угнетения ЦНС.

Сопутствующий: Врожденный порок развития: расщелина верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти слева.

В экстренном порядке проведена коррекция геморрагического и анемического синдромов: трансфузия одногруппной (A(II) резус положительной) вирус инактивированной свежемороженой плазмы (СЗП) в объеме 45 мл и эритроцитарной массы лейкодеплецированной A(II) резус положительной в объеме 65 мл, Октаплекс 175 МЕ, этамзилат 12,5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов, викасол 5 мг 1 раз в сутки внутривенно (согласно клиническому протоколу диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011). Состояние ребенка было стабилизировано, геморрагический и анемический синдромы купированы, о чем свидетельствуют лабораторные показатели: ОАК (14.01.2020): Hb153 г/л, эритроциты $4,85 \times 10^{12}$ /л, Ht 44, 2%, тромбоциты 186×10^9 /л. Гемостазиограмма: АЧТВ 46 сек, ПТВ 13,3 сек, ПТИ 0,84, МНО 1,18, фибриноген 2,66 г/л.

Причина геморрагического синдрома уточнена 16.01.2020: АЧТВ 108,4 сек, отношение АЧТВ пациент/АЧТВ контроль – 3,03, ПТВ 13,1 сек, активность факторов протромбинового комплекса 98%, МНО – 1,01, тромбиновое время (ТВ) 18,6 с, отношение ТВ пациент/ТВ контроль – 0,92, фибриноген 3,7 г/л, активность фактора VIII – 0,6%, активность фактора IX – 35,6%. Дополнительно зарегистрирована максимальная агрегационная активность (МА) тромбоцитов методом Born V.G. (1962), фотооптическим агрегометром AP 2110 «СОЛАР», (Республика Беларусь). В присутствии адреналина в конечной концентрации 5 мкМ/л МА составила 59%, в присутствии натриевой соли аденозиндифосфата в конечной концентрации 5 мкМ/л МА – 62%. Исследование функционального состояния свертывания крови позволило выявить фактор, дефицит которого, стал причиной клинических проявлений тяжелой коагулопатии. После уточнения генеза был сформулирован диагноз основного заболевания по МКБ 10: Наследственный дефицит фактора VIII, рубрика (D66), тяжелая гемофилия А.

Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в педиатрическое отделение РНПЦ «Мать и дитя». Уже в педиатрическом отделении у ребенка открылось спонтанное кровотечение из пупочной ранки, что потребовало проведения патогенетической терапии лекарственным средством «Октанат» (концентрат фактора свертывания крови VIII) в дозе 50 МЕ/кг внутривенно через 8 часов до прекращения кровотечения.

Таким образом, интерес данного клинического случая обусловлен тяжелой формой

(активность фактора свертывания крови VIII менее 1%) гемофилии А у новорожденного ребенка при отсутствии указаний на семейный характер заболевания у младенца мужского пола с повышенной кровоточивостью.

Результаты и обсуждение

Кровоточивость из мест прокола кожи и формирование гематом в местах выполнения венопункций с целью получения крови для лабораторных исследований, появление обширной гематомы в области спины и пояснично-крестцовой области определили показания для контроля за состоянием свертывания крови, включая выполнение «рутинных» хронометрических тестов и подсчета числа тромбоцитов. Зарегистрированные в 1-е сутки жизни до начала гемостатической терапии, удлинение АЧТВ до 53 сек., соответствующее возрастной норме 1-х суток жизни, МНО 1,2 и содержание фибриногена 2,68 г/л в плазме крови позволяли заподозрить снижение способности крови к свертыванию за счет дефицита факторов XII, XI, IX или VIII. Проведенных исследований было достаточно для исключения дефицита факторов свертывания крови I, II, V, VII и X. Неспецифические клинические проявления геморрагического синдрома (повышенная кровоточивость из мест уколов и обширная подкожная гематома), прогрессирующего начиная с конца первых суток жизни, лабораторное подтверждение коагулопатии, должны были стать поводом для экстренного уточнения коагулологического диагноза. Не имея точного диагноза, невозможно грамотно проводить селективную гемостатическую терапию.

Через 30 часов после рождения наличие обширной гематомы поясничной области и области спины в сочетании со снижением гемоглобина до 64 г/л, эритроцитов до $1,93 \times 10^{12}$ /л, увеличение АЧТВ с 53 до 67,1 сек, ПТВ 15,9 сек, МНО 1,41 определили показания для трансфузии донорской криоплазмы пациенту с острой кровопотерей, обусловленной врожденным нарушением свертывания крови неустановленной этиологии. Трансфузия 45 мл СЗП в дозе 15 мл/кг в течение 1 часа способна повысить в крови пациента активность фактора VIII на 20-25%, активность фактора IX на 10-15%, активность факторов протромбинового комплекса на 5-10%. Минимальный гемостатический порог активности фактора VIII, при котором абсолютная величина АЧТВ может соответствовать референтному значению (34-58 сек) возрастной нормы 1-2 суток, составляет 20%. После коррекции величина АЧТВ составила 46 сек. С учетом периода полужизни (8-10 часов у детей первых месяцев жизни) исходная (менее 1%) активность фактора VIII теорети-

чески может быть достигнута через 40-48 часов, поэтому уточнять коагулологическую причину кровотечения сразу после коррекции не имеет смысла. Через 48 часов после трансфузии СЗП и остановки кровотечения выявлен дефицит фактора свертывания крови VIII – 0,6%. Следует отметить, что в состав Октаплекса входят факторы свертывания крови VII, II, IX, X, протеин С и протеин S. Применение водного раствора витамина К согласно инструкции разрешено внутримышечно или для приема внутрь. При этом следует помнить, что пациентам с тяжелой гемофилией внутримышечные инъекции запрещены. Проведенная новорожденному гемостатическая терапия была ориентирована на ребенка с К витамин-зависимой формой геморрагической болезни новорожденного.

Клинические проявления геморрагического синдрома – неспецифический признак, позволяющий определить тип геморрагического синдрома (гематомный, петехиальный, смешанный), что необходимо для выбора направления лабораторного поиска. Без лабораторного выявления причины коагулопатии проводить селективную специфическую коррекцию нарушений свертывания крови невозможно. Все городские учреждения здравоохранения, включая роддома и специализированные центры, оснащены коагулологическими анализаторами, позволяющими выполнить факторный анализ. В сложившейся ситуации реальным решением задачи могло быть отсроченное определение активности фактора VIII (IX) в образце стабилизированной и замороженной плазмы крови пациента, полученном по факту появления геморрагического синдрома, до начала заместительной гемостатической терапии. Определение могло быть выполнено в одном из двух учреждений города, где данное исследование поставлено на поток. Своевременное использование концентрата фактора свертывания крови VIII в достаточной дозе могло предотвратить распространение гематомы и кровопотерю, представлявших реальную угрозу для жизни младенца. Проведенная гемостатическая терапия была ориентирована на пациентов с геморрагической болезнью новорожденных, а не на гемофилию А.

На диспансерном учете ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» в соответствии с данными Республикан-

ского регистра пациентов с врожденными нарушениями свертывания крови на начало 2020 года состояло 107 детей с гемофилией А в возрасте до 18 лет, из них тяжелая форма заболевания у 79. За последние 20 лет среди 79 мальчиков, родившихся с базовой активностью фактора VIII менее 1%, первое введение концентрата фактора свертывания крови (КФСК) VIII выполнено в роддоме у 7, первое введение КФСК VIII в возрасте от 1 до 6 месяцев выполнено 14, в возрасте от 7 до 12 месяцев – 15 младенцам с гемофилией А. В то же время, следует отметить, что за 10 лет с 2002 по 2012 год в Центр обратилось 29 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев по поводу поздней К витамин-зависимой формы геморрагической болезни новорожденного. Во всех случаях уточнение анамнеза и клинической картины геморрагического синдрома позволяли определить направление лабораторного поиска. Уточнение диагноза и выбор гемостатической терапии были выполнены после лабораторного исследования свертывания крови, а при необходимости и агрегационной способности тромбоцитов.

Для корректной интерпретации результатов выполнения хронометрических тестов результат должен быть представлен в виде абсолютного значения временного показателя пациента, отношения временного показателя пациента к величине временного показателя в контроле [6]. Не имея значения контроля, принимать решение об увеличении или сокращения временного показателя не корректно. Для протромбинового времени дополнительно рассчитывают величину МНО и активность факторов протромбинового комплекса в процентах. Величина ПТИ, определенная методом В.Н. Туголукова (1952), не отражает активность факторов протромбинового комплекса и, исходя из современных постулатов, ПТИ не рекомендован для клинического использования.

Представленные исследования отражают наиболее типичные ошибки на этапах диагностики и коррекции нарушений свертывания крови, что позволит в будущем улучшить качество медицинской помощи детям.

Источник финансирования. Авторы не получили финансирования для данного исследования от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

1. Kuz'mina L.A. *Gematologiya detskogo vozrasta* [Pediatric Hematology]. Moscow: MEDpress-inform, 2001. 400 s. (in Russian).
2. Schwartz R.S., Abildgaard C.F., Aledort L.M., Arkin S., Bloom A.L., Brackmann H.H., Brettler D.B., Fukui H., Hilgartner M.W., Inwood M.J. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor VIII (Factor VIII) in the treatment of haemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med*, 1990, vol. 323, no. 6, pp. 1800-1805. doi: 10.1056/NEJM199012273232604. (in Russian).

3. Shiffman F.Dzh. *Patofiziologiya krvi* [Blood pathophysiology]. (Russ. eds.: E.B. Zhiburta, Yu.N. Tokareva). Moscow: BINOM; St. Petersburg: Nevskiy dialekt, 2000. 446 s. (in Russian).
4. Volodin N.N. red. *Neonatalogiya. Nazional'noe rukovodstvo* [Neonatology National manual]. Moscow: Medizina, GEOTAR-Media, 2007. ss. 428-430. (in Russian).
5. Дмитриев В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / Минск: Беларуская навука, 2017. – 278 с.
6. Зубович Е.Т., Вильчук К.У., Курлович И.В. и соавт. Клинико-лабораторные показатели (референтные интервалы). Пособие для врачей / Минск, БГУОК, 2019. 127 с.

Поступила 17.03.2020