

*А. А. Жук*

**ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И  
ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ  
ПНЕВМОНИЕЙ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А. Н. Горячко*

*1-я кафедра детских болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. A. Zhuk*

**PREVENTION OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN PREMATURE NEW-  
BORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW WEIGHT OF THE BODY  
AND CONGENITAL PNEUMONIA**

*Tutor: candidate of medical Sciences, associate professor A. N. Goryachko*

*1st Department of Children's Diseases,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Проведено комплексное исследование показателей крови у 203 новорожденных. Выявлено, что более высокие значения коагулограммы у недоношенных новорожденных на 1-2 сутки жизни свидетельствуют о гипокоагуляции на всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе, что свидетельствует о необходимости проведения данной группе пациентов антигеморрагической профилактики в первые сутки жизни.

**Ключевые слова:** недоношенные, новорожденные, антигеморрагическая профилактика, менадион, фитоменадион.

**Resume.** A comprehensive study of blood counts in 203 newborns was carried out. It was revealed that higher values of the coagulogram in premature infants on the 1-2 day of life indicate hypocoagulation at all phases of blood coagulation and increased fibrinolysis, which indicates the need for anti-hemorrhagic prophylaxis in this group of patients in the first day of life.

**Keywords:** premature, newborns, antihemorrhagic prophylaxis, menadione, phytomenadione.

**Актуальность.** По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году перинатальные гематологические нарушения регистрировались у 9903 младенцев, что составило 6,7‰ на 1000 живых доношенных новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния за такой же период времени отмечены у 3904 доношенных новорожденных, что составило 2,6‰ [1]. Внутричерепные кровоизлияния у новорожденных приводят к развитию широкого спектра психоневротических расстройств, инвалидизации и летальным исходам, поэтому исследование заболеваний, приводящих к нарушению гемостаза у младенцев различного гестационного возраста, представляет особый научный интерес [2,3].

**Цель:** провести анализ особенностей коагулограммы и клинических проявлений нарушения гемостаза, а также оценить эффективность проводимой антигеморрагической профилактики у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией.

**Задачи:**

1. Провести анализ показателей коагулограмм новорожденных исследуемых групп.

2. Провести анализ клинических проявлений нарушения гемостаза у новорожденных исследуемых групп.

3. Оценить эффективность проведения антигеморрагической профилактики фитоменадином по сравнению с менадином у новорожденных исследуемых групп.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 203 новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации различных учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г. Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Все новорожденные были разделены на четыре группы. Проведено исследование системы гемостаза на 1-2 сутки жизни из периферической венозной крови новорожденных различных групп. Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных в сроке гестации  $Me=39,0$  (39,0-40,0) недель, массой тела  $Me=3370,0$  (3250,0-3620,0) г. В группу сравнения вошло 45 (условно здоровых) недоношенных с массой тела 1500-2499 г и синдромом дыхательных расстройств в сроке гестации  $Me=35,0$  (35,0-36,0) недель, массой тела  $Me=2310,0$  (2150,0-2460,0) г. В первую исследуемую группу вошло 48 новорожденных с массой тела 500-1499 г, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, получавшие менадион в первые сутки жизни, в сроке гестации  $Me=29,0$  (27,0-31,0) недель, массой тела  $Me=1200,0$  (955,0-1405,0) г. Во вторую исследуемую группу вошло 47 новорожденных с массой тела 500-1499 г, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, получавшие вместо менадиона фитоменадион, в сроке гестации  $Me=28,0$  (27,0-29,0) недель, массой тела  $Me=990,0$  (900,0-1300,0) г. При сравнении антропометрических показателей новорожденных обеих групп достоверных различий не выявлено. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ) с указанием доверительного интервала ( $\pm 95\%$  ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%-75%), критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Статистически высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ( $p < 0,001$ ), коэффициента АЧТВ (R) ( $p < 0,001$ ), протромбинового времени ( $p < 0,001$ ), международного нормализованного отношения (МНО) ( $p < 0,001$ ), тромбинового времени (ТВ) ( $p < 0,001$ ), D-димера ( $p < 0,001$ ) на фоне низких значений протромбинового индекса по Квику (ПИ) ( $p < 0,001$ ) и фибриногена ( $p < 0,05$ ) у недоношенных новорожденных массой 500-1499 г с врожденной пневмонией по сравнению с условно здоровыми недоношенными новорожденными и здоровыми

младенцами свидетельствуют о гипокоагуляции на всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе (таблица 1).

**Табл. 1.** Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела на 1-2 сутки жизни, Ме (25%-75%)

| Показатели  | Первая исследуемая группа, n=48 | Группа сравнения, n=45 | Группа контроля, n=63 | Статистическая значимость различий                                |
|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 1   | 2                               | 3                      | 4                     | 5   |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с | 50,5<br>(43,4-58,7)             | 38,1<br>(36,2-42,0)    | 32,1<br>(30,9-33,6)   | $U_{2-3}=353,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=60,5, p_{2-4}<0,001$  |
| Коэффициент R                                       | 1,8<br>(1,6-2,1)                | 1,4<br>(1,3-1,6)       | 1,2<br>(1,1-1,2)      | $U_{2-3}=379,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=97,5, p_{2-4}<0,001$  |
| Протромбиновое время, с                             | 21,4<br>(19,5-23,9)             | 18,0<br>(17,3-19,4)    | 16,3<br>(15,5-17,2)   | $U_{2-3}=469,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=194,5, p_{2-4}<0,001$ |
| Протромбиновый индекс, %                            | 47,8<br>(42,4-56,2)             | 65,8<br>(58,4-73,8)    | 78,3<br>(72,2-84,3)   | $U_{2-3}=357,0, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=95,5, p_{2-4}<0,001$  |
| Международное нормализованное отношение             | 1,7<br>(1,5-2,0)                | 1,4<br>(1,3-1,6)       | 1,3<br>(1,2-1,3)      | $U_{2-3}=455,0, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=217,5, p_{2-4}<0,001$ |
| Тромбиновое время, с                                | 26,8<br>(22,3-30,6)             | 19,0<br>(18,2-21,2)    | 17,3<br>(16,5-18,9)   | $U_{2-3}=236,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=109,5, p_{2-4}<0,001$ |
| Фибриноген, г/л                                     | 1,9<br>(1,5-2,1)                | 2,6<br>(2,3-2,9)       | 3,5<br>(3,2-3,9)      | $U_{2-3}=319,5, p_{2-3}=0,069;$<br>$U_{2-4}=72,0, p_{2-4}<0,001$  |
| D-димер, мкг/мл                                     | 4,4<br>(3,6-6,2)                | 1,5<br>(1,2-1,9)       | 0,3<br>(0,0-0,6)      | $U_{2-3}=159,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=19,0, p_{2-4}<0,001$  |

Достоверно более низкие значения АЧТВ ( $p=0,026$ ), коэффициента R ( $p=0,016$ ), ПВ ( $p<0,001$ ), МНО ( $p<0,001$ ) на фоне высоких значений ПИ ( $p=0,005$ ) у недоношенных новорожденных массой 500-1499 г, получавших фитоменадион, по сравнению с недоношенными новорожденными 500-1499 г, получавших менадион, свидетельствуют о менее выраженной гипокоагуляции на всех фазах свертывания крови (таблица 2).

**Табл. 2.** Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получавших фитоменадион, на 1-2 сутки жизни, Ме (25%-75%)

| Показатели    | Вторая исследуемая группа, n=47 | Группа сравнения, n=45 | Группа контроля, n=63 | Статистическая значимость различий                                |
|---------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 1             | 2                               | 3                      | 4                     | 5   |
| АЧТВ, с       | 43,5 (41,1-52,0)                | 38,1 (36,2-42,0)       | 32,1 (30,9-33,6)      | $U_{2-3}=517,5, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=47,5, p_{2-4}<0,001$  |
| Коэффициент R | 1,6 (1,5-1,8)                   | 1,4 (1,3-1,6)          | 1,2 (1,1-1,2)         | $U_{2-3}=604,0, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=121,0, p_{2-4}<0,001$ |

|                 |                  |                  |                  |   |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|---|
| ПВ, с           | 18,1 (17,0-21,0) | 18,0 (17,3-19,4) | 16,3 (15,5-17,2) | $U_{2-3}=951,0, p_{2-3}=0,408;$<br>$U_{2-4}=564,0, p_{2-4}<0,001$ |
| ПИ, %           | 60,6 (45,0-72,3) | 65,8 (58,4-73,8) | 78,3 (72,2-84,3) | $U_{2-3}=807,0, p_{2-3}=0,051;$<br>$U_{2-4}=423,5, p_{2-4}<0,001$ |
| МНО             | 1,5 (1,3-1,7)    | 1,4 (1,3-1,6)    | 1,3 (1,2-1,3)    | $U_{2-3}=838,0, p_{2-3}=0,087;$<br>$U_{2-4}=545,5, p_{2-4}<0,001$ |
| ТВ, с           | 27,6 (21,1-29,5) | 19,0 (18,2-21,2) | 17,3 (16,5-18,9) | $U_{2-3}=371,0, p_{2-3}<0,001;$<br>$U_{2-4}=272,5, p_{2-4}<0,001$ |
| Фибриноген, г/л | 2,2 (1,4-4,9)    | 2,6 (2,3-2,9)    | 3,5 (3,2-3,9)    | $U_{2-3}=880,5, p_{2-3}=0,371;$<br>$U_{2-4}=982,0, p_{2-4}=0,011$ |
| D-димер, мкг/мл | 3,5 (1,3-7,0)    | 1,5 (1,2-1,9)    | 0,3 (0,0-0,6)    | $U_{2-3}=342,5, p_{2-3}=0,02;$<br>$U_{2-4}=27,5, p_{2-4}<0,001$   |

При сопоставлении клинических проявлений нарушения гемостаза в зависимости от проводимой антигеморрагической профилактики у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремальной массой тела выявлено, что в группе младенцев, получавших фитоменадион, статистически реже встречались внутрижелудочковые кровоизлияния 3-4 степени ( $p=0,038$ ) (таблица 3).

**Табл. 3.** Геморрагические расстройства у новорожденных исследуемых групп

|                              | Вторая исследуемая группа (500-1499 г, фитоменадион), n=47 | Первая исследуемая группа (500-1499 г, менадион), n=48 | Статистическая значимость различий |
|------------------------------|--|--|------------------------------------|
| 1                            | 2  | 3  | 4                                  |
| ВЖК (общее)                  | 24   | 29   | $\chi^2 = 0,84$<br>$p=0,359$       |
| 1-2 степень                  | 21   | 19   | $\chi^2 = 0,25$<br>$p=0,615$       |
| 3-4 степень                  | 3  | 10   | $F=0,044$<br>$p=0,038$             |
| Геморрагические расстройства | 15   | 12   | $\chi^2 = 0,56$<br>$p=0,455$       |

### Выводы:

1 Статистически более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, D-димеров на фоне низких показателей протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными коагулограмм недоношенных младенцев группы сравнения и контрольной группы на 1-2 сутки жизни свидетельствуют о гипокоагуляции на всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе.

2 У недоношенных новорожденных с массой тела 500-1499 г и врожденной пневмонией, получивших фитоменадион, по сравнению с младенцами с массой тела 500-1499 г и врожденной пневмонией, получивших менадион, имели достоверно более низкие показатели активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения на фоне высоких значений протромбинового индекса, что свидетельствует о менее выраженной гипокоагуляции и более эффективной антигеморрагической профилактике.

3 У недоношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с младенцами группы сравнения на первой неделе жизни достоверно высокие значения D-димеров и клинические проявления нарушения гемостаза указывают на необходимость проведения у них профилактической антигеморрагической терапии.

### Литература

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. Дата доступа: 21.06.2019.
2. Володин, Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой]. – М. : Издательство «Династия», 2011. – 512 с.
3. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ