

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 (χ^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 (43,4-58,7)	38,1 (36,2-42,0)	32,1 (30,9-33,6)	$U_{2-3}=353,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=60,5, p_{2-4}<0,001$
Коэффициент R	1,8 (1,6-2,1)	1,4 (1,3-1,6)	1,2 (1,1-1,2)	$U_{2-3}=379,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=97,5, p_{2-4}<0,001$
Протромбиновое время, с	21,4 (19,5-23,9)	18,0 (17,3-19,4)	16,3 (15,5-17,2)	$U_{2-3}=469,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=194,5, p_{2-4}<0,001$
Протромбиновый индекс, %	47,8 (42,4-56,2)	65,8 (58,4-73,8)	78,3 (72,2-84,3)	$U_{2-3}=357,0, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=95,5, p_{2-4}<0,001$
Международное нормализованное отношение	1,7 (1,5-2,0)	1,4 (1,3-1,6)	1,3 (1,2-1,3)	$U_{2-3}=455,0, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=217,5, p_{2-4}<0,001$
Тромбиновое время, с	26,8 (22,3-30,6)	19,0 (18,2-21,2)	17,3 (16,5-18,9)	$U_{2-3}=236,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=109,5, p_{2-4}<0,001$
Фибриноген, г/л	1,9 (1,5-2,1)	2,6 (2,3-2,9)	3,5 (3,2-3,9)	$U_{2-3}=319,5, p_{2-3}=0,069;$ $U_{2-4}=72,0, p_{2-4}<0,001$
D-димер, мкг/мл	4,4 (3,6-6,2)	1,5 (1,2-1,9)	0,3 (0,0-0,6)	$U_{2-3}=159,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=19,0, p_{2-4}<0,001$

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)	$U_{2-3}=517,5, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=47,5, p_{2-4}<0,001$
Коэффициент R	1,6 (1,5-1,8)	1,4 (1,3-1,6)	1,2 (1,1-1,2)	$U_{2-3}=604,0, p_{2-3}<0,001;$ $U_{2-4}=121,0, p_{2-4}<0,001$

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

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	$\chi^2 = 0,84$ $p=0,359$
1-2 степень	21	19	$\chi^2 = 0,25$ $p=0,615$
3-4 степень	3	10	$F=0,044$ $p=0,038$
Геморрагические расстройства	15	12	$\chi^2 = 0,56$ $p=0,455$

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.