

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.27>

И. А. Логинова¹, Е. Н. Альферович¹, И. Н. Евстигнеев²,
Л. А. Хорунжая³

ТРУДНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ПРИЧИН ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕОНАТОЛОГА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «6-я городская клиническая больница»²,
УЗ «5-я городская клиническая больница»³

Проблемы, связанные исследованием коагуляционного статуса пациентов в период новорожденности, хорошо известны неонатологам. Геморрагические расстройства в периоде новорожденности могут быть обусловлены дефицитом витамин К-зависимых факторов, внутриутробной инфекцией, наследственными коагулопатиями, первичными и вторичными нарушениями тромбоцитарного гемостаза и рядом других причин. Клинические проявления геморрагического синдрома у новорожденного ребенка неспецифичны, позволяют заподозрить тип кровотечения, однако проведение селективной гемостатической терапии возможно только после лабораторной идентификации заболевания. Среди врожденных коагулопатий наиболее часто встречается гемофилия А, при этом, клинические проявления заболевания возникают в периоде новорожденности только в случае наличия тяжелой формы заболевания. Между тем, достаточно редко в практике врача-педиатра и неонатолога встречаются сосудистые опухоли, в числе которых и синдром Казабаха-Мерритт – потенциально опасное для жизни состояние, при котором гемангиоэндотелиомы стремительно растут и достигают гигантских размеров, сочетаются с тяжелой тромбоцитопенией и коагулопатией. В настоящей статье представлены два клинических случая тяжелой гемофилии А у новорожденных мальчиков с базовой активностью фактора VIII менее 1 %, а также случай инфантильной гемангиоэндотелиомы печени у новорожденного ребенка. В статье проанализированы направления лабораторного поиска нарушений первичного и вторичного гемостаза, что позволило уточнить диагноз и выбрать соответствующую гемостатическую терапию.

Ключевые слова: гемофилия А, синдром Казабаха-Мерритт, новорожденные дети, диагностика, лечение.

I. A. Loginova, E. N. Alferovich, I. N. Evstigneev, L. A. Khorunzhaya

THE DIFFICULTIES OF VERIFICATION IN HEMORRHAGIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST

Problems related to the study of the coagulation status of patients during the neonatal period are well known to neonatologists. Hemorrhagic disorders in the period of the newborn can be caused by deficiency of vitamin K-dependent factors, intrauterine infection, hereditary coagulopathy, primary and secondary disorders of platelet hemostasis and a number of other reasons. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in a newborn child are non-specific, allowing to suspect the type of blood flow, however, conducting selective hemostatic therapy is possible only after laboratory identification of the disease. Among congenital coagulopathies, hemophilia A is the most frequently encountered, while clinical

manifestations of the disease occur during the neonatal period only in the case of the presence of a severe form of the disease. Meanwhile, in the practice of pediatricians and neonatologists, vascular tumors are encountered quite rarely, including Kazabach-Merritt syndrome – a potentially life-threatening condition in which hemangioendotheliomas grow rapidly and reach gigantic sizes, combined with severe thrombocytopenia and coagulopathy. In this article, two clinical cases of severe hemophilia A in newborn boys with basic factor VIII activity of less than 1 % are presented, as well as a case of infantile hemangioendothelioma of the liver in a newborn baby. In the article, the directions of the laboratory search for disorders of primary and secondary hemostasis were analyzed, which allowed the diagnosis to be clarified and the appropriate hemostatic therapy to be selected.

Key words: hemophilia A, Kazabach-Merritt syndrome, newborns, diagnosis, treatment.

Гемофилия – наиболее часто встречающаяся наследственная коагулопатия – рецессивное заболевание системы свертывания крови, сцепленное с X-хромосомой, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови. Различают гемофилию А, обусловленную дефицитом фактора VIII, и гемофилию В (болезнь Кристмасса), обусловленную дефицитом фактора IX. Заболевание регистрируют только у лиц мужского пола, при этом, распространенность составляет до 10 на 100 000 мальчиков. Гемофилия А составляет 80–85 % всех случаев гемофилии [1]. В Беларуси, по данным Республиканского регистра пациентов с коагулопатиями на 02 января 2024 года, на учете состояло 513 пациентов с гемофилией А, из них 281 – с тяжелой формой заболевания; число пациентов с гемофилией В – 124, при этом 59 мужчин с тяжелой формой. Гемофилия С (болезнь Розенталя, наследственный дефицит фактора XI) выявлена у 26 пациентов, болезнь Хагемана (дефицит фактора XII) – у 21 пациента. Гипопротромбинемия (дефицит фактора VII), болезнь Стюарта-Прауэр (дефицит фактора X), парагемофилия (дефицит фактора V), гипопротромбинемия (дефицит фактора II), А-гипофибриногенемия (дефицит фактора I) и дефицит фактора XIII встречаются значительно реже. Тяжесть и время клинических проявлений гемофилии зависят от степени дефицита фактора свертывания. Клинические проявления могут возникать, начиная с младенческого возраста. В неонатальном периоде геморрагический синдром возникает, преимущественно, при тяжелой гемофилии А, может проявиться отсроченным (через полчаса-час) кровотечением из места инъекции (прокола кожи или венепункции при попытке получить кровь для лабораторных исследований), после отпадения пуповины или в виде спонтанных желудочно-кишечных кровотечений, подкожных

гематом или внутричерепных кровоизлияний. Проявлениями гемофилии в более старшем возрасте являются постинъекционные гематомы, посттравматические кровоизлияния, послеоперационные кровотечения, гемартрозы, мышечные гематомы, гематурия, кровоизлияния в головной мозг, желудочно-кишечные кровотечения. Согласно классификации, рекомендованной Всемирной Федерацией Гемофилии (Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition, jul., 2020) [2], выделяют три степени тяжести гемофилии А и В в зависимости от степени дефицита соответствующего фактора свертывания крови: легкую (активность фактора 5–40 %), среднюю (содержание фактора составляет 1–5 %) и тяжелую (менее 1 %). Гемофилию А следует дифференцировать с врожденным и приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, включая раннюю и позднюю геморрагическую болезнь новорожденных, проявления которой могут возникать на протяжении первых 6 месяцев жизни младенца.

Солитарная гемангиома с тромбоцитопенией потребления (Синдром Казабаха-Мерритт) – редко встречающееся заболевание, поэтому отсутствуют контролируемые исследования, что затрудняет провести сравнительный анализ методов лечения [6, 7].

В структуре онкологических заболеваний детского возраста наиболее часто встречаются сосудистые опухоли. Среди доброкачественных новообразований опухоли сосудов составляют 50,6 %, из них на долю гемангиом приходится 81,3 % случаев. Около 80 % родителей таких пациентов обращаются в течение 1 года после рождения, зарегистрированный уровень смертности колеблется от 10 % до 37 %. Синдром Казабаха-Мерритт (далее СКМ) был впервые описан Хейг Хайгуни Касабах и Кэтрин Кром Мерритт в 1940 году. Патогенез СКМ не вполне

изучен. Предполагается, что захват тромбоцитов аномально пролиферирующим эндотелием внутри гемангиомы (сосудистая опухоль является своего рода «ловушкой» для тромбоцитов, в ней происходит их гибель) может привести к активации тромбоцитов с последующей вторичной активацией каскадов коагуляции, что в конечном итоге приводит к потреблению различных факторов свертывания. Синдром Казабаха-Мерритт проявляется в виде интенсивно растущей капиллярной гемангиомы, которая может расти чрезвычайно бурно со скоростью 1 см в день. В таких случаях дети умирают от кровотечения из опухоли. Встречаются гигантских размеров гемангиомы скелетных мышц, состоящие из тонкостенных капилляров, инфильтрирующих целую конечность. Возможна локализация их в коже туловища, головы, шеи, реже во внутренних органах, из которых чаще встречаются в печени и в головном мозге, описаны единичные случаи расположения в селезенке. Гемангиомы обладают способностью к инфильтрирующему росту, в связи с чем склонны к рецидивам. Выделяют три типа гемангиом: гипертрофические (доброкачественные гемангиоэндотелиомы), капиллярные и кавернозные. Чаще встречается комбинация всех трех типов. Гемангиома часто находится внутри кожи, но может присутствовать где угодно, включая забрюшинные органы, средостение, таз, висцеральные органы или брыжейку. При поражениях кожи смертность при лечении составляет менее 10 %, но при забрюшинных опухолях смертность составляет примерно 60 %. Общий уровень смертности составляет от 12 до 50 %, причем смерть наступает в результате тяжелого кровотечения, связанного с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, локальным поражением жизненно важных структур, сердечной недостаточностью с высоким выбросом, полиорганной недостаточностью или сепсисом [6, 7]. *Диагностические критерии КМС:* гемангиома кожи или внутренних органов; тромбоцитопения; гемангиома, подтвержденная ультрасонографией в В-режиме, компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Таким образом: 1) данное заболевание не имеет региональной и географической привязанности, так как встречается во многих странах, в том числе в США, Канаде, Китае, Корее, Японии, России, Черногории, Казахстане и т. д.; 2) этиопатогенез данной патологии недостаточно изучен; 3) не выявлена корреляция

между развитием СКМ и наличием какой-либо экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическим анамнезом, наследственностью, течением беременности, возрастом матери; 4) СКМ встречается редко, поэтому отсутствуют контролируемые исследования, что затрудняет непосредственное сравнение методов лечения; 5) биопсия опухолевой ткани для подтверждения диагноза СКМ выполняется не всегда, диагноз выставляется на основании клинико-лабораторных данных; 6) несмотря на применение различных схем лечения в разных странах, препаратами первой линии являются кортикостероиды в сочетании с препаратами второй линии, которые могут быть различными: неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол); цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты (циклофосфамид, винкристин); эмболизация артерий опухоли; лучевая терапия; 7) необходима разработка протоколов диагностики и лечения данной патологии.

Цель исследования: проанализировать клинические особенности геморрагического синдрома при наследственных коагулопатиях и сосудистых опухолях, оценить диагностические возможности современных методов лабораторного поиска причин нарушения коагуляции.

Материал и методы

Исследования плазменного звена свертывания крови выполнены на анализаторе ACL 9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL) с использованием оригинальных реагентов IL. В качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь, стабилизированную 3,2 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Исследовали следующие показатели: международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время по Квику (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Дополнительно (в случае 1) выполняли тромбоэластографию (ТЭГ) цельной стабилизированной цитратной крови в режиме теста рекальцификации в присутствии каолина с помощью тромбоэластографа IMPROCLOT™ Standard Viscoelastic Coagulation Assay (Kaolin) фирмы Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd (Китай) с использованием оригинальных реагентов. Учитывали следующие расчетные величины: R – время от момента начала исследования до образования первых нитей фибрина (референтный диапазон 5–10 мин); K – время от мо-

мента начала образования сгустка фибрина (с амплитудой тромбозластограммы 2 мм) до достижения фиксированного значения прочности сгустка (амплитуда 20 мм) – референтный диапазон 1–3 мин; α – угол, построенный по касательной к тромбозластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость увеличения прочности фибриновой сети и характеризует содержание фибриногена в плазме (референтный интервал 52–73°); А – амплитуда в конкретный момент времени в ходе измерения; МА – максимальная амплитуда тромбозластограммы, отображающая конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и прочность образовавшегося сгустка; коагуляционный индекс, (coagulation index, CI), характеризующий коагуляционный потенциал крови пациента в целом, процессор IMPROCLOT™ рассчитывал CI автоматически на основании преобразования показателей R, α , К и МА. Нормальные значения коагуляционного индекса лежат в диапазоне между –3,0 и 3,0. Дополнительно в автоматическом режиме процессор анализатора рассчитывал модуль упругости G сгустка (референтный интервал (4,5–11,0) К).

Для коррекции выявленных нарушений свертывания крови использовали одноклассную донорскую свежезамороженную плазму, одноклассную лейкодеплецированную эритроцитарную массу, криопреципитат, плазменный концентрат фактора свертывания крови VIII и масляный раствор 1%-ного конакиона, разрешенные МЗ к применению у детей с периода новорожденности.

История болезни

Случай 1. Ребенок N., доношенный мальчик родился от 2-й нормально протекающей беременности (1-я беременность закончилась рождением здоровой девочки), 2-х срочных родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса при рождении 4020 г, рост 57 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см, оценка по Апгар 8/9. Закричал сразу, к груди приложен через 2–3 часа после рождения. Мать ребенка отрицает наличие кровотечений у мужчин по материнской линии.

Согласно Национальному календарю прививок, проведена внутримышечная вакцинация против гепатита В в переднюю поверхность бедра, после чего через несколько часов возникла постинъекционная гематома бедра, вы-

зывающая болезненность у мальчика, а также мать отметила, что из места инъекции спустя несколько часов после вакцинации выделилось несколько капель крови.

В общем анализе крови (ОАК), взятом на 18-м часу жизни, зафиксирована анемия: (Hb 125 г/л, эритроциты $3,31 \times 10^{12}/л$, Ht 36,2 %); содержание тромбоцитов $282 \times 10^9/л$ соответствовало норме, лейкоциты составили $27,09 \times 10^9/л$ (верхняя граница возрастной нормы), лейкоцитарная формула также в пределах возрастной варибельности. В биохимическом анализе крови, взятом в это же время, изменений не отмечено. В коагулограмме, взятой на 20-м часу жизни, зарегистрировано укорочение общекоагуляционного показателя АЧТВ и снижение содержания фибриногена (АЧТВ 20,8 сек, ПВ 13 сек, ПТИ 0,85, МНО 1,19, фибриноген 1,19 г/л), при этом усилились клинические проявления геморрагического синдрома (кровоточивость из мест прокола кожи), а по данным ОАК (Hb 91 г/л, эритроциты $2,43 \times 10^{12}/л$, Ht 26,9 %), прогрессировал анемический синдром, требующий коррекции.

Произведена ТЭГ, в которой установлено: низкая функциональность факторов свертывания крови (R) 56,2 (референтный интервал 5–10), низкий уровень фибриногена 14,9 (референтный интервал 52–73), низкий коагуляционный индекс (CI) минус 42,3 (референтный интервал –3 + 3), снижение функции тромбоцитов (МА) 19,8 (референтный интервал 50–70), снижение механической прочности сгустка (G) 1,2К (референтный интервал 4,5К–11К), снижен динамический индекс тромбоцитов (ТPI) 0,4 (референтный интервал 5–90), т. е. данные в пользу выраженной гипокоагуляции. Выявленные изменения были расценены как дефицит витамин К-зависимых факторов на фоне снижения содержания фибриногена, коагулируемого тромбином. В экстренном порядке к исходу первых суток жизни выполнена трансфузия одноклассной свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме 15 мл/кг, а спустя полчаса трансфузия одноклассной лейкодеплецированной резус-совместимой эритроцитарной массы.

В возрасте 1 суток и 3-х часов зафиксировано появление алой крови и прожилки «старого» геморража по гастральному зонду, в связи с чем проведено титрование криопреципитата и ЛС «Октаплекс» последовательно в течение часа. На фоне гемостатической трансфузионной терапии отмечена клиничко-лабораторная

стабилизация состояния ребенка, а именно: гематома бедра не увеличивается в размерах, по данным ТЭГ – положительная динамика (R 9,2, уровень фибриногена 60,5, Cl минус 6,1, MA 36,6, G 2,9K, TPI 7,8). Показатели красной крови демонстрировали улучшения гемоглобиновой буферной системы, но не достигли желаемого уровня (Hb 108 г/л, эритроциты $3,36 \times 10^{12}/л$, Ht 32,4 %). Учитывая повышенный уровень прокальцитонина (ПКТ) 2,863 нг/мл, гипертермию в первые сутки жизни, невозможность исключить наличие у ребенка внутриутробной инфекции, была назначена антибактериальная терапия (сультасин и амикацин в возрастных дозировках), а также профилактическая противокандидозная терапия (флуконазол). Витамин К1 (Конакион) был введен дважды, суммарная доза за первые сутки составила 4 мг, в качестве ангиопротектора вводился этамзилат 12,5 %. Через час выполнена тромбоэластограмма: увеличено в 5 раз время образования первой нити фибрина – показатель (R) 56,2 мин; снижена максимальная амплитуда (MA) до 31,1 мм (референтный интервал 50–70 мм) на фоне снижения модуля упругости сгустка (G = 2,3K); увеличено в 5–6 раз время формирования сгустка фибрина с фиксированными свойствами (K = 17,4 мин); на существующую угрозу прогрессии геморрагического синдрома указывала отрицательная величина коагуляционного индекса (CI = -6,1). Данные коагулограммы продемонстрировали возрастную норму для доношенных младенцев первых дней жизни (АЧТВ 43,5 сек, АЧТВ ratio 1,22 (норма 1,12–1,43), ПВ 15,8 сек, активность факторов протромбинового комплекса 77 %, МНО 1,19, ТВ 25,1, ТВ ratio 1,24 (норма 0,75–1,99), фибриноген 3,63), что подтверждало гемостатический ответ проводимого лечения, но не позволяло выявить причину геморрагического синдрома. На фоне гемостатической трансфузионной терапии отмечена клиническая стабилизация состояния ребенка, а именно: гематома бедра не увеличивается в размерах. На 3-и сутки жизни вновь отмечена отрицательная клинико-лабораторная динамика в состоянии ребенка: увеличение размеров гематомы бедра с распространением на правую паховую область, мошонку и живот, болезненность при пальпации. При этом движения правой ножки в полном объеме, признаков нарушения периферического кровообращения не отмечено. Зарегистрировано повторно удлинение времени образования первой нити фибрина

R = 43,6 мин, и время образования сгустка K = 8,1 мин, снижение величины $\alpha = 28,3^\circ$, показателя MA = 31,0 мм и коагуляционного индекса CI = -33,3. Использование ТЭГ IMPROCLOT™ в режиме определения времени рекальцификации стабилизированной цитратной крови в присутствии каолина указывало на выраженные гипокоагуляционные изменения, подтверждавшие прогрессию геморрагического синдрома, но не позволявшие проводить селективную гемостатическую терапию. Поэтому дополнительно определено АПТВ 108с, удлиненное в 4,2 раза по сравнению с контролем. В экстренном порядке дополнительно введены донорская криоплазма и ЛС «Октаплекс». Ведение гемостатиков позволило временно приостановить прогрессию гемсиндрома, что было подтверждено данными регистрации ТЭГ: R = 12,3 мин; K = 2,9 мин; $\alpha = 57^\circ$; MA = 47 мм. Непосредственно сразу после проведенной коррекции селективное определение активности факторов свертывания крови (VIII, IX, XI или XII) не могло позволить выявить истинную причину коагулопатии. Поэтому через 72 часа после последней гемотрансфузии была повторно взята кровь путем пункции периферической вены. АЧТВ (95,9 сек, АЧТВ ratio 2,69 (норма 1,12–1,43), ПВ 14,9 сек, активность факторов протромбинового комплекса 84 % (норма 65–110 %), МНО 1,12, ТВ 18,7, ТВ ratio 0,93 (норма 0,75–1,99), фибриноген 3,88. Факторный анализ: фактор VIII 0,36 % (норма 50–154 % на 5–6 день жизни), фактор IX 24,7 % (норма 15–91 % на 5–6 день жизни).

Таким образом, был сформулирован уточненный клинический диагноз (основной): Наследственный дефицит фактора VIII (тяжелая гемофилия А (0,36 % фактора VIII)). Инфекция, специфичная для перинатального периода. Осложнения основного: Постинъекционная гематома правого бедра. Показано введение концентрата фактора свертывания крови VIII в виде ЛС «Октанат» из расчета 50 МЕ/кг через 8 часов в течение времени, необходимого для остановки кровотечения /достижения нормокоагуляции. Учитывая клинико-лабораторные данные (резко замедленную коагуляцию по АЧТВ) на момент постановки диагноза и распространяющуюся гематому, начато введение ЛС «Октанат» в указанной дозе в течение 5 дней. Прочие обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и нейросонография – без патологии), ОАК – нормализация картины красной крови (Hb 129 г/л, эритроциты $3,91 \times 10^{12}/л$, Ht 38,4 %).

На 17-е сутки жизни мальчик на фоне отсутствия геморрагического синдрома был выписан на амбулаторный этап. Рекомендовано: охранительный режим, запрет на внутримышечные инъекции. Плановое обследование запланировано в УЗ «РНПЦ ДОГиИ» в возрасте старше 1 месяца для выполнения генетического анализа, уточнения степени тяжести гемофилии А и согласования дальнейшей тактики ведения пациента. Предложено выполнить генетическое исследование на предмет носительства мутации гена фактора VIII старшему ребенку (девочка).

Клинические проявления геморрагического синдрома – неспецифичный признак, который позволяет предположить тип кровоточивости (гематомный, петехиальный или смешанный). Анализируя настоящий клинический случай, следует отметить, что у мальчика изначально появилась подкожная гематома в месте вакцинации, затем зафиксирована кровоточивость из мест проколов кожи. В лабораторных тестах присутствовали убедительные данные в пользу возможного дефицита таких факторов свертывания, как VIII, XI, XI, XII. Прогрессирующий геморрагический и анемический синдромы явились основанием для трансфузии донорской СЗП, Октаплекса, криопреципитата. Трансфузия СЗП способна повысить в крови пациента активность фактора VIII на 20–25 %, активность фактора IX на 10–15 %, активность факторов протромбинового комплекса на 5–10 % [1, 3]. Криопреципитат – это компонент донорской крови человека, получаемый из свежезамороженной плазмы и содержащий факторы VIII, XIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген. Трансфузия криопреципитата в совокупности с СЗП, вероятно, способствовала достижению минимального гемостатического порога активности фактора VIII, при котором величина АЧТВ может соответствовать референтному интервалу возрастной нормы у ребенка 1–2-х суток жизни [1, 3]. Это и было зафиксировано в коагулограмме (АЧТВ 43,5 сек), в ТЭГ (увеличение функциональной активности факторов свертывания и коагуляционного индекса). В состав же препарата «Октаплекс» входят витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, XI, X), протеины С и S; такая терапия ориентирована на коррекцию витамин К-зависимой формы геморрагического синдрома. С учетом периода полужизни (8–10 часов у детей первых месяцев жизни), исходная величина фактора VIII (у нашего пациента менее 1 %) теоретически может быть достигнута

через 40–48 часов, следовательно, определение активности причинно-значимых факторов имеет смысл выполнять либо до гемокоррекции, либо через двое-трое суток после нее [1, 3, 4].

Случай 2. Ребенок Y (мальчик) родился от 1-й физиологически протекающей беременности срочных (в сроке 277 дней) родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса 3420 г, рост 51 см; при первичном осмотре у ребенка выявлен врожденный порок развития лицевого скелета – расщелина верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти слева. Оценка по Апгар 8/8 баллов. В первые сутки жизни отмечена кровоточивость из места прокола кожи для получения капиллярной крови с целью лабораторных исследований, длительность кровотечения составила от 30 минут до часа. В первичном ОАК – уровень Hb 152 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, Ht 44,5 %, тромбоциты $317 \times 10^9/л$. В коагулограмме – некоторое удлинение АЧТВ до 53 сек, протромбиновое время (ПТВ) – 13,8 сек, протромбиновый индекс (ПТИ) – 0,81, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,2, фибриноген – 2,68 г/л. К концу 1-х суток жизни на спине спонтанно появилась обширная гематома, распространившаяся от лопаток до пояснично-крестцового отдела, что было расценено как проявление коагулопатии неуточненного генеза, в коагулограмме АЧТВ удлинено до 67,1 сек, ПТВ 15,9 сек, ПТИ 0,71, МНО 1,41, фибриноген 2,98 г/л. В ОАК лабораторные данные в пользу острого анемического синдрома: Hb 64 г/л, эритроциты $1,93 \times 10^{12}/л$. Мальчик экстренно переведен в отделение реанимации для новорожденных с предварительным диагнозом: «Внутриутробная инфекция неуточненная, коагулопатия неуточненного генеза (дефицит факторов свертывания?). Острый анемический синдром, геморрагический синдром». В экстренном порядке проведена коррекция геморрагического и анемического синдромов: трансфузия одноклассной СЗП и эритроцитарной массы лейкодеплезированной совместимой с группой и резусом пациента. Затем введено ЛС «Октаплекс», этамзилат и витамин К₃. Состояние ребенка было стабилизировано, геморрагический и анемический синдром купированы: в ОАК Hb 153 г/л, эритроциты $4,85 \times 10^{12}/л$, Ht 44,2 %, тромбоциты $186 \times 10^9/л$; в коагулограмме АЧТВ 46 сек, ПТВ 13,3 сек, ПТИ 0,84, МНО 1,18, фибриноген 2,66 г/л. Спустя 72 часа после проведенных гемотрансфузий произведен

забор крови мальчика для проведения факторного анализа в условиях 4-го уровня профильного учреждения. Получены следующие результаты: АЧТВ 108,4 сек, АЧТВ пациент/АЧТВ контроль 3,03, ПТВ 13,1 сек, активность факторов протромбинового комплекса 98 %, МНО 1,01, ТВ 18,6 сек, ТВ пациент/ТВ контроль 0,92, фибриноген 3,7 г/л, активность фактора VIII 0,6 %, активность фактора IX 35,6 %. Таким образом, исследование функционального состояния свертывающей системы крови позволило выявить фактор, дефицит которого стал причиной клинических проявлений тяжелой коагулопатии, сформулирован диагноз основного заболевания по МКБ 10: «Наследственный дефицит фактора VIII, рубрика (D66), тяжелая гемофилия А». Для дальнейшего лечения мальчик был переведен на 4-й уровень перинатальной помощи, где после отпадения пупочного остатка открылось кровотечение, потребовавшее проведения патогенетической терапии (ЛС «Октанат» в дозе 50 МЕ/кг каждые 8 часов до прекращения кровотечения) [5].

Кровоточивость из мест прокола кожи и появление обширной гематомы в области спины определили показания для контроля свертывающей системы крови. Зарегистрированное удлинение АЧТВ до 53 сек на первые сутки жизни при нормальных значениях МНО и фибриногена позволяли заподозрить дефицит факторов XII, XI, IX, VIII. При этом, проведенных исследований было достаточно для исключения дефицита факторов I, II, V, VII, X. Неспецифические клинические проявления геморрагического синдрома (повышенная кровоточивость из мест инъекций, появление обширной гематомы на спине), прогрессирующие лабораторные изменения в пользу анемического и геморрагического синдрома явились поводом для экстренного уточнения коагулогического диагноза с проведением факторного анализа. При этом, уточнение причины гипокоагуляции возможно не ранее, чем через 48 часов после гемостатической коррекции. Таким образом, целесообразным является отсроченное определение активности факторов VIII, IX в образце стабилизированной и замороженной плазмы до начала проведения гемостатической терапии [5]. В обоих клинических случаях тяжелой гемофилии А у новорожденных мальчиков отсутствуют указания на семейный характер заболевания лица мужского пола с повышенной кровоточивостью).

Случай 3. Ребенок X (мальчик) родился от 2-й нормально протекающей беременности 2-х срочных (в сроке 266 дней) родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса при рождении 4010 г, рост 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 36 см, оценка по Апгар 8/9. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале. После рождения находился на совместном пребывании, в динамике отмечено ухудшение состояния, обусловленное появлением и нарастанием дыхательной недостаточности, неврологической симптоматикой (угнетение ЦНС), срыгиваниями. Для дальнейшего лечения и обследования переведен в отделение реанимации. Состояние ребенка стремительно ухудшалось, что потребовало присоединения к аппарату ИВЛ, назначения кардиотонической терапии, антибактериальной терапии (учитывая высокий риск реализации внутриутробного инфицирования). При этом отмечалось выраженное вздутие живота, при пальпации которого в левом фланге определялось объемное образование с ровным, гладким краем. Выполнено УЗИ органов брюшной полости: в эпи/мезо/гипогастрии слева локализуется неоднородное образование с нечетким контуром размерами 84×41×62 мм с локусами кровотока в режиме ЦДК. На момент осмотра органную принадлежность определить не представлялось возможным (забрюшинное образование неясного генеза). На 2-е сутки жизни появились срыгивания алой кровью, в коагулограмме отмечались признаки гипокоагуляции (АЧТВ 120,9 сек, ПТВ 16,8 сек, фибриноген 1,29 г/л), в связи с чем для купирования геморрагического синдрома выполнена трансфузия СЗП одноименной группы и резус-фактора в объеме из расчета 20 мл/кг дважды. С целью коррекции гемоглобинового буфера и купирования анемического синдрома проведена трансфузия одноклассной лейкодеплецированной резус совместимой эритроцитарной массы. В течение последующих суток состояние мальчика относительно стабильное, тяжелое. Отмечено снижение кислородозависимости, смягчение параметров ИВЛ, отмена кардиотонической поддержки. При этом при отсутствии явных очагов воспаления отмечался гипертермический синдром. Клинические признаки ССВО инфекционного генеза (гипертермия, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, неврологический компонент (угнетение ЦНС, судорожный синдром, олигурия), а также септические маркер-

ры воспаления (рост С-реактивного белка (СРБ), ПКТ, пр.) явились основанием для предположения диагноза бактериального сепсиса новорожденного и проведения дезэскалационной антибактериальной терапии (смена сульфасина и амикацина на меропенем с ванкомицином). Противогеморрагическая терапия (витамин К₁, этамзилат) проводилась в лечебной дозировке. На 3-и сутки жизни состояние пациента ухудшилось до крайне тяжелого: появился судорожный синдром с эпизодами десатурации, прогрессировал ДВС-синдром (легочное кровотечение, гематурия), в показателях КОС – лактат-ацидоз (лактат 5,8 ммоль/л), в биохимическом анализе крови зафиксирована гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение АсАТ, гипокальциемия, СРБ 154,77; ПКТ – 8,08 нг/мл. В ОАК – Нb 79 г/л, Er $2,07 \times 10^{12}$ /л, Ht 20,8, тромбоциты 114×10^9 /л. Гемостазиограмма – гипокоагуляция (АЧТВ нет коагуляции, удлинение ПТВ до 18,2 сек, повышен показатель МНО до 1,41, резко снижен фибриноген 0,6 г/л). В цереброспинальной жидкости признаков воспалительного процесса не отмечалось (белок 0,77 г/л, глюкоза 2,5, цитоз $6,3 \times 10^6$ /л, лимфоциты 55 %, нейтрофил 45 %). В течение суток отмечался рост лактата до 9 ммоль/л. В качестве противошоковой терапии был введен гидрокортизон 2 мг/кг в/в болюсно. Учитывая прогрессирование анемического и геморрагического синдрома, выполнена трансфузия СЗП одноименной группы и резус-фактора, а затем трансфузия одноклеточной лейкодеплецированной резус-совместимой эритроцитарной массы; с целью коррекции гипофибриногемии проведено титрование криопреципитата 2 дозы; с целью коррекции гипоальбуминемии проведена трансфузия альбумина 10 %. По данным ОАК, отмечено повышение гемоглобина до 150 г/л и эритроцитов до $4,77 \times 10^{12}$ /л, зафиксировано снижение тромбоцитов до 97×10^9 /л. Клинически отрицательная динамика по респираторным и гемодинамическим показателям, потребовавшая «ужесточения» параметров ИВЛ, перевода на ВЧО (высокочастотную) ИВЛ, усиления инотропной поддержки; по данным УЗИ, отрицательная динамика за счет появления свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, а размеры неоднородного образования несколько увеличились (86×47×70 мм с локусами кровотока в режиме ЦДК). Геморрагический синдром прогрессировал (из эндотрахеальной

трубки санируется алая кровь), в связи с чем проведена трансфузия ЛС «Октаплекс». Ребенок лихорадил, проводилась антипиретическая терапия. По данным КОС, прогрессировал лактатацидоз (лактат 11,9 ммоль/л). Несмотря на проводимую гемостатическую терапию, сохранялись лабораторные и клинические признаки гипокоагуляции, в связи с чем вновь проведено титрование СЗП, а затем криопреципитата. На 4-е сутки жизни сохранялась клиничко-лабораторная гипокоагуляция (гематурия, легочное и желудочно-кишечное кровотечение), с целью купирования которой проводились трансфузии СЗП дважды, криопреципитата, ЛС «Октаплекс»; анемический синдром «требовал» переливания эритроцитарной массы. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, сохранялась высокая (70 %) кислородозависимость, «жесткие» параметры ИВЛ, нестабильность гемодинамики на фоне сочетанной терапии (добутамин + дофамин + норадреналин + милрион), прогрессировала олигурия. На эхокардиографии новорожденного ФВ-72 %; отмечалась дилатация камер сердца, сократительная функция миокарда желудочков снижена; митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 2 ст., легочная регургитация 2 ст. Систолическое давление в легочной артерии 100,0 мм рт. ст. Легочная гипертензия. Ребенок проконсультирован хирургом-онкологом, предположен диагноз «забрюшинное новообразование слева (нейробластома?)», выполнен забор следующих анализов для проведения в условиях РНПЦ 4-го уровня оказания помощи: 1) миелограмма из двух пяточных костей, 2) онкомаркеры, 3) общий анализ крови, 4) моча на биогенные амины, 5) коагулограмма.

Миелограмма: пунктат костного мозга из передней ости правой подвздошной кости богат клеточными элементами. Мегакариоцитов достаточное количество, встречаются единичные функционирующие формы, количество тромбоцитов несколько снижено. По клеточному составу схож с пунктатом из передней ости левой подвздошной кости. Бласты в пределах нормы, атипичные клетки не найдены.

Коагулограмма: АЧТВ 66,3; ПТВ 35,7; активность факторов ПТК 26 % (65–110); ТВ 36,7; фибриноген 1,14 г/л; факторный анализ: фактор II 49,8 %; фактор V 15,7 %; фактор VII 15,3 %; фактор VIII 78,3 %; фактор IX 58 %; фактор X 59,2 %.

Заключение: Изменения могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Для коррек-

ции (сочетанный дефицит V и VII) использовать СЗП до 10–15 мл/кг + Октаплекс 20–25 мл/кг через 12 часов.

Биогенные амины: ГВК (гомованилиновая кислота) 130,635 мг/1 г (референтный интервал 18,05–23,34); ВМК ванилилминдалевая кислота) 16,276 мг/1 г (референтный интервал 9,17–11,69). Онкомаркеры от 5.04.21: АПФ (альфафетопропротеин) 4229 нг/мл (референтный интервал 0–16400); НСЕ (нейроспецифическая енолаза) 95,72 нг/мл (референтный интервал 0–23); b-ХГТ (хорионический гонадотропин) 0,612 мМЕ/мл (референтный интервал менее 15). Прокальцитонин – повышение с 4,49 нг/мл до 8,08 нг/мл. С учетом данных осмотра, УЗИ брюшной полости, анатомического расположения образования, а также данных лабораторных исследований (НСЕ-95,72 нг/мл, ВМК-16,276 мг/мл; ГВК-130,635 мг/1 г CRE8900), предположено наличие у ребенка нейробластомы (?) забрюшинного пространства слева.

На 5-е сутки в биохимическом анализе крови отмечалось нарастание в динамике уровня общего и прямого билирубина (общий билирубин 349 мкмоль/л, прямой билирубин 83,36 мкмоль/л, рост печеночных трансаминаз (АЛАТ 1139 ед/л, АСАТ 3588 ед/л), повышение уровня СРБ (от 29,85 мг/л до 154,77 мг/л), умеренная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия (общий белок от 39,1 г/л до 46,3 г/л, альбумин от 23,55 г/л до 25,26 г/л). В ОАК – снижение гемоглобина до 111 г/л (несмотря на проводимые неоднократные гемотрансфузии, в т. ч. на 5-е сутки СЗП, эритроцитарная масса, криопреципитат, ЛС «Октаплекс»); геморрагический синдром и тромбоцитопения носили прогрессирующий характер. Лейкоциты и формула крови без выраженных изменений. В ОАМ – протеинурия, макрогематурия, патологические цилиндры, лейкоцитурия. Несмотря на максимальную терапию, состояние с отрицательной динамикой, обусловленное прогрессированием синдрома полиорганной дисфункции, некурабельного ДВС-синдрома, развитием рефрактерного к терапии комбинированного шока. В возрасте 4,5 суток у ребенка развилась стойкая брадикардия с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в полном объеме (3-х кратное введение Sol. Adrenalini 0.01 % – 0.5 ml с интервалом в 5 минут + закрытый массаж сердца в течение 30 минут) эффекта не имели, констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Новообразование неопределенного или неизвестного характера, неуточненное (нейробластома?). Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.

Осложнения: Комбинированный перераспределительный дофаминрезистентный шок, с формированием абдоминального компартмент-синдрома. СПОД: ДН III. НК. ПЛГ. ДВС синдром. Легочное кровотечение. Парез ЖКТ. ОПП, олигоанурия. Анасарка. Острая печеночная недостаточность. Судорожный синдром (купирован). Гипертермический синдром (купирован). Сопутствующие: Крупновесный к сроку гестации.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Инфантильная гемангиоэндотелиома печени 1 типа с массивной секвестрацией фибрина и форменных элементов крови в опухолевой ткани, тромбоцитопенической пурпурой (синдром Казабаха-Мерритт): в анализах крови тромбоциты $114 \times 10^9/\text{л}$.

Осложнения основного заболевания: Распространенные кровоизлияния в легкие. Тромбоз внутрибрюшинного, внутripеченочного сегмента пупочной вены и множественные тромбы в печеночных венах с очаговыми массивными некрозами и кровоизлияниями в левой доле печени. Диффузная белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, гиалиново-капельная дистрофия и очаговый некроз канальцевого эпителия почек. Интерстициальный отек миокарда с мелкими фокусами некрозов в папиллярных мышцах левого желудочка. Отек-набухание вещества головного мозга. Акцидентальная трансформация тимуса 3 степени.

Сопутствующие заболевания: Крупновесный к сроку гестации.

Патологоанатомический эпикриз:

У доношенного новорожденного мальчика имела место доброкачественная сосудистая опухоль печени, обусловившая развитие синдрома Казабаха-Мерритт. Заболевание усугубилось очаговым массивным некрозом печени вследствие тромбоза пупочной вены. Смерть ребенка наступила на 5-е сутки жизни от полиорганной недостаточности. Признаков сепсиса при морфологическом исследовании не обнаружено.

Результаты и обсуждение

Стремительный рост доброкачественной сосудистой опухоли печени способствовал активации тромбоцитов с последующей вторичной

активацией каскадов коагуляции, что в конечном итоге привело к потреблению факторов коагуляции с развитием некурабельного ДВС-синдрома. Лабораторные тесты демонстрировали гипокоагуляцию, торпидную к проводимой терапии, было предположено, что такие изменения могут быть самостоятельной причиной кровотечения, для коррекции которых целесообразно было использовать СЗП до 10–15 мл/кг + Октаплекс 20–25 мл/кг через 12 часов. При этом, повышение онкомаркеров (ГВК, ВМК, НСЕ) позволило предполагать в качестве генеза новообразования нейроblastому, что не нашло морфологического подтверждения. Тяжелое состояние пациента, наличие всех признаков ССВО (синдрома системного воспалительного ответа) явилось основанием для предположения диагноза неонатального сепсиса и проведения всего комплекса соответствующего Клиническому протоколу терапии.

Таким образом, обмен опытом между научными сотрудниками и практиками призван оптимизировать диагностический поиск и терапию у новорожденных с нарушениями свертывания крови.

Литература

1. Дмитриев, В. В. Практические вопросы клинической коагулологии. – Минск: Беларус. навука, 2017. – 278 с.
2. Srivastava, A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. – 2020. – Vol. 26, Suppl. 6. – P. 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
3. Минов, А. Ф., Дзядзько А. М., Руммо О. О. Тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 57(2). – С. 35–41.
4. Галстян, Г. М., Полеводова О. А., Яковлева Е. В., Щеткина А. Е. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями // Гематология и трансфузиология. –

2019. – № 64(3). – С. 297–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316>

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

6. Makeeva, N. I., Odinec Yu. V., Poddubnaya I. N. Sluchaj sindroma Kazabaha-Merritta u rebenka // Современная педиатрия. – 2018. – № 7(95). – С. 47–50.

7. Хачатрян, Л. А., Масчан А. А. Терапия детей с синдромом Казабаха-Мерритта // Педиатрия. – 2018. – № 97(4). – С. 125–134.

References

1. Dmitriev, V. V. Prakticheskie voprosy klinicheskoy koagulologii. – Minsk: Belaruskaya navuka, 2017. – 278 s.
2. Srivastava, A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition // Haemophilia. – 2020. – Vol. 26, Suppl. 6. – P. 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
3. Minov, A. F., Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O. Tromboelastometricheskie kriterii korrekcii narushenij gemostaza pri transplantacii pecheni // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2012. – № 57(2). – P. 35–41.
4. Galstyan, G. M., Polevodova O. A., Yakovleva E. V., Shchekina A. E. Primenenie rotacionnoj tromboelastometrii dlya diagnostiki deficita faktorov svertyvaniya i kontrolya gemostaticheskoj terapii u bol'nyh nasledstvennymi koagulopatiyami // Gematologiya i transfuziologiya. – 2019. – № 64(3). – P. 297–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316>
5. Vojtovich, T. N., Platonova O. A., Al'ferovich E. N., Evstigneev I. N., Sarzhevskaya E. N., Dmitriev V. V. Nasledstvennye narusheniya svertyvaniya krovi u novorozhdennyh v rannem neonatal'nom periode // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski. – 2020. – Vol. 4, № 1. – S. 882–885.
6. Makeeva, N. I., Odinec Yu. V., Poddubnaya I. N. Sluchaj sindroma Kazabaha-Merritta u rebenka // Sovremennaya pediatriya. – 2018. – № 7(95). – P. 47–50.
7. Hachatryan, L. A., Maschan A. A. Terapiya detej s sindromom Kazabaha-Merritta // Pediatriya. – 2018. – № 97(4). – P. 125–134.

Поступила 30.01.2024 г.