

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии ИПО

(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., ассистент Анциферова Е.В.

(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности неонатология

Паршина Никиты Андреевича

(ФИО ординатора)

Тема реферата Коагулопатии у новорожденных

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	4
2.	Актуальность	5
3.	Соответствие текста реферата его теме	4
4.	Владение терминологией	4
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	4
6.	Логичность доказательной базы	4
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	3
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	3
9.	Наличие общего вывода по теме	4
10.	Итоговая оценка	4

Дата: 19.02.2021

Подпись рецензента


(подпись)


(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)


(ФИО ординатора)



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., асс. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Коагулопатии у новорожденных»

Выполнил: врач-ординатор Паршин Н.А.

г. Красноярск, 2021 год

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Этиопатогенетическая классификация геморрагического синдрома (Мазурин А. А., 1971, на основе классификации Keay и Uttiley)	7
Геморрагическая болезнь новорожденных или витамин К-зависимый геморрагическому синдрому	8
Гемофилии А, В	12
Болезнь Виллебранда	16
Редкие коагулопатии: дефицит факторов свертывания крови II, VII, X	24
Дефицит фактора свертывания крови II (протромбин)	24
Дефицит фактора свертывания крови VII (проконвертин)	27
Дефицит фактора свертывания крови X	29
Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови	33
Список литературы	39

Список сокращений

FII – фактор II

FIX – фактор IX

FVII – фактор VII

FX – фактор X

FXI – фактор XI

FXII – фактор XII

vWF – фактор фон Виллебранда

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГрБН – геморрагическая болезнь новорожденных

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КПК – концентратами протромбинового комплекса

МНО – международное нормализованное отношение

НСГ – нейросонография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПДФ – продукты деградации фибрина

ПТВ – протромбиновое время

РНСК – редкие нарушения свертывания крови

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

ТВ – тромбиновое время

Введение

Коагулопатии — группа заболеваний, обусловленных нарушениями в системе свёртывания крови (гемостаза).

Коагулопатия — патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свёртывания крови в сторону гипокоагуляции (врожденного/приобретенного дефицита тромбоцитов и/или факторов свёртывания крови). Именно этот термин используется в настоящее время при массивной кровопотере и гипокоагуляции, связанной с потерей факторов свёртывания крови и гемодилюцией без формирования в дальнейшем полиорганной недостаточности. [1].

Новорожденные дети имеют склонность к повышенной кровоточивости вследствие особенностей системы гемостаза. Примерно у 16% новорожденных регистрируются геморрагические расстройства клинически, а у 40-45% выявляются распространенные геморрагии. Наиболее частыми причинами геморрагических состояний в периоде новорожденности являются нарушения коагуляционной способности крови и тромбоцитарного звена гемостаза. [2]

При рождении концентрации зависимых от витамина К (FII, FVII, FIX, FX) и контактных факторов (FXI, FXII) снижаются примерно до 50% от нормальных значений для взрослых и еще больше снижаются у недоношенных детей. Точно так же концентрации встречающихся в природе антикоагулянтов, антитромбина, протеина С и протеина S низкие при рождении, и, как следствие, образование тромбина и ингибирование тромбина снижаются в период новорожденности. Плазминоген является основным белком, участвующим в фибринолизе, и его количество снова снижается в неонатальном периоде, что приводит к относительно гипофибринолитическому состоянию. Несмотря на эту очевидную функциональную незрелость, неонатальная гемостатическая система, по-видимому, приводит к относительно небольшому количеству клинических проблем с кровотечением у здоровых доношенных детей. Гемостатическая система созревает в течение первых недель и месяцев жизни, и концентрации большинства

гемостатических белков как у доношенных, так и у недоношенных детей очень близки к значениям для взрослых к 6-месячному возрасту. На тромбоциты также влияет возраст, но скорее качественно, чем количественно. Таким образом количество тромбоцитов находится в пределах нормы для взрослых как у доношенных, так и у недоношенных детей. Хотя количество неонатальных тромбоцитов в норме, исследования функции тромбоцитов позволяют предположить, что неонатальные тромбоциты гипореактивны по сравнению с тромбоцитами взрослых. Несмотря на это, время кровотечения, которое можно рассматривать как оценку взаимодействия стенки тромбоцитарного сосуда *in vivo*, у здоровых новорожденных укорачивается. Это, вероятно, отражает множество факторов, включая повышенные концентрации фактора фон Виллебранда (vWF), присутствие больших мультимеров vWF и большой объем неонатальных упакованных клеток.

Этиопатогенетическая классификация геморрагического синдрома (Мазурин А. А., 1971, на основе классификации Keay и Uttiley)

I. Коагулопатии (геморрагическая болезнь новорожденных; гемофилии; гемофилоидные состояния: наследственный дефицит II, V, VII факторов; врожденные гипо- и афибриногенемии; ДВС-синдром; коагулопатии при заболеваниях печени, кишечника, дисбактериозе).

II. Тромбоцитопенические пурпуры (неонатальная тромбоцитопения: аллоиммунная, трансиммунная; симптоматическая: при ДВС, синдроме Вискотт-Алдрич, синдроме Казабах-Меритт, при врожденном лейкозе, врожденном амегакариоцитозе, вследствие приема медикаментов матерью; наследственная транзиторная гипоплазия мегакариоцитарного ростка и др.).

III. Тромбоцитопатии (врожденные медикаментозные; наследственные: Бернара-Сулье, Гланцмана, Виллебранда и др.).

IV. Сосудистые нарушения (изолированные кровоизлияния во внутренние органы без отклонения от нормы показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза).

Геморрагическая болезнь новорожденных или витамин К-зависимый геморрагическому синдрому

Приобретенное транзиторное состояние или врожденное заболевание, при котором наблюдается дефицит витамин К – зависимых прокоагулянтных факторов в плазме крови ребенка (факторы - II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

К моменту рождения у всех новорожденных отмечается умеренное снижение в плазме крови факторов II, VII, IX и X. В течение первых 48 – 72 ч. постнатальной жизни содержание этих факторов в плазме крови у ребенка снижается, и лишь к 7 – 10 дню жизни оно вновь возвращается к уровню при рождении. Этот транзиторный дефицит витамина – К зависимых коагуляционных факторов связан с отсутствием свободного витамина К у матери, недостаточным поступлением витамина плоду, т.к. жировые вещества слабо диффундируют через плаценту, отсутствием нормальной кишечной флоры у ребенка, которая синтезирует витамин К₂ или стерильный кишечник. Все это усиливается незрелостью печени у новорожденных. Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденного, и концентрация в крови пуповины очень низкая. Для новорожденного единственным источником витамина К является материнское грудное молоко. Количество витамина К, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания. Уровень витамина К₁ в грудном молоке существенно ниже и составляет от 1 – 4 мкг/л до 10 мкг/л в сравнении с адаптированными молочными смесями (50 мкг/л). [2, 8-10]

Классификация форм:

Ранняя форма: Симптомы появляются в течение первых 24 часов жизни. Причиной часто является прием матерью препаратов (противосудорожных, антикоагулянтов, некоторых антибиотиков), нарушающих продукцию витамина К после родов. Клинически проявляется кровавой рвотой, легочным кровотечением, меленой, кровоизлиянием в органы брюшной полости и надпочечники.

Классическая форма: проявляется кровоточивостью на 2 – 7 сутки жизни, которая совпадает с периодом более значительного снижения витамин К зависимых факторов свертывания крови. Классическая форма наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствием профилактического введения витамина К сразу после рождения. Клинически проявляется желудочно – кишечными кровотечениями, кожными геморрагиями, кровотечениями из пупочной ранки, кровотечения из носа и из мест инъекций.

Поздняя форма: Характеризуется проявлением симптомов на 2–3 неделе жизни - до 6 месячного возраста. Заболевание чаще развивается на фоне исключительно грудного вскармливания, т.к. грудное молоко содержит незначительное количество витамина К, а также заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (гепатит новорожденных, атрезия желчных путей, диарея, поликистоз поджелудочной железы, прием матерью варфарина). При этой форме часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (25 – 70 %), кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки, кровоточивость из носа, слизистой оболочки полости рта и ЖКТ. [2]

Лабораторная диагностика:

Общий анализ крови с определением количества тромбоцитов.

Протромбиновый индекс (ПТИ).

Коагулограмма: фибриноген, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.

Нейросонография.

Для ГрБН характерно:

- Удлинение протромбинового времени (в 4 и более раза в сравнении с нормальными показателями) и активированного частичного тромбопластинового времени;
- Снижение протромбинового индекса или МНО;
- Нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

Важно помнить! Подозревать ГрБН можно при удлинении протромбинового времени на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз так же подтверждается нормализацией протромбинового времени и/или прекращением кровотечения после введения витамина К.

Профилактика

Рекомендуется внутримышечное введение 1% раствора Менадиона натрия бисульфита. С этой целью препарат вводят внутримышечно, в первые часы после рождения, однократно, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением рекомендуется профилактическое назначение в течение 2-3 дней перед операцией.

Обязательно получение от законного представителя ребенка информированного согласия на медицинские вмешательства (в том числе на профилактическое введение витамина К1).

В случае отказа родителей от профилактических мер, следует зафиксировать это в информированном согласии. В медицинской документации должны быть указаны доза введенного витамина К, путь и дата введения препарата. [2]

Лечение геморрагической болезни:

- Введение свежезамороженной плазмы 10-15 мл/кг
- Концентрированный препарат протромбинового комплекса 15-30 ЕД/кг

в/в болюсно однократно (только в случае развития жизнеугрожающих состояний)

- Раствор викасола 1% в/м 0,1 мл/кг в сутки в течение 3 дней (допустимо подкожное введение с целью предупреждения развития постынъекционной гематомы). Суточная доза препарата составляет: 1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут), но не более 4 мг/сут. Возможно, как однократное, так и 2-3 раза в сутки. Длительность курса лечения - от 2-3 дней до 3-4 дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-х дневного перерыва.

- При развитии гиповолемического шока – восполнение ОЦК (свежезамороженная плазма в дозе 20 мл/кг) с последующим проведением гемотрансфузии (эритроцитарная масса) из расчета 10 мл/кг

- Формы витамина К для перорального применения – эффективность не доказана в рандомизированных исследованиях.

Дальнейшее ведение

Новорожденный с геморрагической болезнью после стабилизации состояния и прекращения кровотечения должен быть переведен на второй этап выхаживания для дальнейшего обследования и лечения.

Вакцинация (против гепатита В и туберкулеза) детям с геморрагической болезнью в периоде новорожденности не рекомендуется.

Новорожденные, перенесшие геморрагическую болезнь, подлежат стандартной диспансеризации на амбулаторном этапе.

Гемофилии А, В

Гемофилия - геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) свертывания крови. [3]

Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины, в редких случаях возможно заболевание у женщин. У женщин - носителей мутации гена фактора VIII (ф.VIII) или фактора IX (ф.IX) могут быть геморрагические проявления. В этом случае они должны рассматриваться, как больные гемофилией.

Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10-14 больных на 100000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А (ГА) и гемофилии В (ГВ) составляет в среднем 4: 1.

Имеются единичные описания сочетанного первичного снижения активности факторов VIII и IX свёртывания крови. Такое состояние обозначается как сочетанная гемофилия.

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 [3-4]. 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. Гемофилию В редко диагностируют в первые месяцы жизни [3-4].

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 венепункции, выполненных с целью получения крови для лабораторных исследований; зарегистрированы случаи кровотечения из культи

пуповины. 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 [3-4].

Клинические проявления геморрагического синдрома в период новорожденности неспецифичны, позволяют 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. [5].

При появлении первых клинических признаков гемофилии в период новорожденности заболевание впоследствии имеет тяжелое течение. При манифестации гемофилии в период новорожденности и раннем введении заместительных факторов свертывания крови высок риск развития ингибиторной формы гемофилии [6].

Основные компоненты патологического процесса при гемофилии:

- кровоизлияния, повреждающие органы и ткани
- кровотечения, приводящие к физиологически значимой кровопотере
- рецидивирующие кровоизлияния в суставы, приводящие к формированию хронического воспалительного процесса, разрушению суставных поверхностей и нарушению функции суставов.

При отсутствии адекватной помощи пациенты с тяжёлой и среднетяжёлой формой гемофилии могут погибнуть от кровопотери, кровоизлияния в жизненно важные органы. Эти дети страдают от выраженного болевого синдрома, возникающего в связи с кровоизлияниями.

Наиболее значимым осложнением гемофилии, возникающим в ответ на лечение, является выработка блокирующих антител (ингибитора) к факторам свёртывания VIII или IX - развитие ингибиторной (осложнённой) гемофилии. Частота развития ингибитора колеблется в широких пределах и, в среднем, составляет 10 - 15%. Наиболее велик шанс развития ингибитора в течение первых 20 дней введения препаратов факторов свёртывания крови VIII и IX. В дальнейшем, риск значительно снижается, но остаётся на протяжении всей жизни больного.

Классификация гемофилии по типам:

- снижение активности ф.VIII - гемофилия А;
- снижение активности ф.IX - гемофилия В;
- сочетанное снижение активности ф.VIII и ф.IX - сочетанная гемофилия.

Классификация гемофилии по тяжести (одинаковая для гемофилии А и В).

Классификация основана на определении активности VIII или IX факторов свертывания крови в плазме пациента:

- тяжелая форма: активность факторов VIII или IX менее 1%;
- среднетяжелая форма - с активностью фактора VIII или IX 1 - 5%;
- легкая - более 5 и менее 50%.

Классификация гемофилии в зависимости от наличия и активности ингибитора:

- неосложнённая гемофилия (нет лабораторных признаков ингибитора или ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда (БЕ))
- ингибиторная гемофилия:

- низко реагирующий - активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ,
- высоко реагирующий - активность ингибитора хотя бы раз была выше 5 БЕ.

Проявления гемофилии А и гемофилии В идентичны.

Тяжёлая форма. Для больных тяжелой формой гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни. Относительно редко тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде (кефалогематомы, гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечение из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения). Как правило, кожный гемосиндром и гематомы мягких тканей возникают впервые в возрасте до 6 месяцев [3].

Позднее появляются кровоизлияния других локализаций: межмышечные гематомы, тяжелые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые. Кроме этого, у детей с тяжелой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения (особенно при наличии эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в центральную нервную систему, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций. Среднетяжелая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило развиваются после года. Для детей с активностью факторов более 2% мало характерны кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия. Наиболее характерны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек. Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни человека. Патологические кровотечения и кровоизлияния у пациентов с легкой формой гемофилии возникают вследствие значительных травм или операций. Поражение опорно-двигательного аппарата у детей с легкой гемофилией встречается чрезвычайно редко.

Болезнь Виллебранда

Геморрагическое заболевание, возникающее вследствие количественного или (и) качественного дефекта фактора Виллебранда.

Классификация болезни Виллебранда по типам:

Тип 1: количественное снижение vWF. При этом пропорционально снижаются тяжелые, средние и легкие мультимеры. Соотношение активности vWF к антигену $> 0,6$. Активность ф VIII нормальная или снижена.

Тип 2: качественные дефекты vWF. Подразделяется на:

- Тип 2А: преимущественное снижение тяжелых мультимеров vWF. Соотношение активности vWF к антигену $< 0,6$. Активность ф VIII нормальная или снижена.
- Тип 2В: избыточный потенциал связывания vWF с рецепторами на тромбоцитах приводит к элиминации тяжелых мультимеров vWF и умеренной тромбоцитопении. Соотношение активности vWF к антигену $< 0,6$. Активность ф VIII нормальная или снижена.
- Тип 2М: снижение активности связывания vWF с рецепторами тромбоцитов не сопровождается снижением белка, идентифицируемого, как vWF. Антиген vWF — нормальный. Соотношение активности vWF к антигену $< 0,6$. Активность ф VIII — нормальная.
- Тип 2N: изолированное снижение фактор VIII связывающей активности vWF. Ристомицин кофакторная активность и коллаген связывающая активность не страдает. Снижается активность ф VIII без нарушения адгезии тромбоцитов.
- Тип 3: полное отсутствие в крови белка, идентифицируемого, как vWF. Активность и антиген vWF — не определяются (ниже чувствительности метода). Активность ф VIII резко снижена.

Выделяют еще 2 типа болезни Виллебранда, отнести которые к конкретному типу сложно:

- Тип Виченза: в крови персистируют сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF. Происходит преждевременная элиминация vWF. Снижается содержание всех мультимеров.
- Изолированное снижение коллаген-связывающей активности vWF.

Проявления болезни Виллебранда зависят от типа. Наиболее тяжелые проявления развиваются у пациентов с 3 типом. Начало проявлений — в первые дни и недели жизни. Характерны длительные кровотечения из ран, особенно слизистых оболочек, выраженный кожный гемосиндром в виде экхимозов и гематом, позднее развиваются гематомы мягких тканей, рецидивирующие носовые кровотечения. У детей, начавших ходить возможно развитие гемартрозов с формированием хронического синовита и артропатии. У пациентов с тяжелым 1 типом проявления несколько легче. Проявления начинаются до 2 — 3 лет. Характерны длительные кровотечения из ран и со слизистых. Гемартрозы и гематомы также могут развиваться. Для пациентов с не тяжелым 1 типом, 2А, 2В, 2М типами, в первую очередь характерны длительные кровотечения из ран и со слизистых оболочек. Гематомы мягких тканей и гемартрозы не характерны. Сроки начала проявлений зависят от травмирующих событий в анамнезе пациента. Возможна первичная диагностика у взрослых или в связи с наличием болезни Виллебранда в семейном анамнезе.

Тип 2 N бВ проявляется так же как нетяжелая гемофилия.

Лабораторная диагностика:

Для диагностики и контроля гемофилии необходимы следующие тесты:

1. АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген.
2. Активность ф. VIII и ф. IX.
3. Активность ф. Виллебранда

Для диагностики и контроля болезни Виллебранда необходимы следующие тесты:

1. АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген.
2. Активность ф. VIII и ф. IX.
3. Ристомин кофакторная активность, коллаген связывающая активность.
4. Антиген ф. Виллебранда.
5. Агрегация тромбоцитов с ристоминином или его аналогами.
6. Агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином.

Для типирования редких форм болезни Виллебранда могут потребоваться: определение фактор VIII связывающей активности vWF или анализ мультимеров vWF.

Диагноз гемофилии устанавливается на основании следующих лабораторных данных:

- активность ф VIII или ф. IX менее 50%;
- отсутствие данных о приобретённом геморрагическом состоянии вследствие появления ингибитора к ф.VIII или ф.IX.
- Нормальная активность vWF

Диагноз БВ устанавливается на основании следующих лабораторных данных:

- снижение специфической активности vWF: ристомин кофакторной активности или/и коллагенсвязывающей активности или фактор VIII связывающей активности (при подозрении на тип 2N),
- для типа 2B: тромбоцитопения, положительный результат теста агрегации с низкими концентрациями ристоминина или аналогов; (у здоровых лиц агрегация с низкими концентрациями этих реактивов низкая или отсутствует),
- для всех форм - отсутствие данных о приобретённом геморрагическом состоянии

- для типирования формы БВ необходимо одновременно с активностью определять концентрацию антигена vWF

При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с гемофилией, необходимо выбрать наиболее атравматичный способ. Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается гемофилия. После родоразрешения желательно отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свертывания крови. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До момента диагностики у новорожденных с предполагаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (исключая диагностику гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций

Лечение

В основе лечения больных неосложненной формой гемофилии лежит специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови VIII при гемофилии А или IX при гемофилии В.

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и низкореагирующим ингибитором должны получать высокодозную терапию концентратом фактора VIII, а при ее неэффективности - терапию препаратами шунтирующего действия.

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии А и высокореагирующим ингибитором, не зависимо от титра ингибитора на момент лечения должны получать терапию препаратами шунтирующего действия. В порядке исключения возможно краткосрочное применение концентратов фактора VIII в высоких дозах, при кровотечениях, угрожающих жизни и не контролируемых шунтирующими препаратами.

Пациенты с ингибиторной формой гемофилии В должны получать лечение препаратами шунтирующего действия, не содержащими фактора IX. Применение фактора IX у них может привести к анафилактическим реакциям.

Для лечения больных гемофилией необходимо использовать только очищенные, вирусиноактивированные препараты.

Для пациентов с гемофилией, в настоящее время нет оснований для предпочтения той или иной группы концентратов факторов свертывания крови: плазменных, содержащих или не содержащих фактор Виллебранда, рекомбинантных. Однако, в первые эпизоды введения (первые 50 дней введения) необходимо применять только те препараты, которые проходили исследование в группе предварительно не леченных пациентов и показали низкую иммуногенность.

Поскольку частая смена наименований препаратов факторов VIII и IX приводит к повышению риска развития ингибитора, желательно создать условия для применения пациентом одного наименования в течении длительного времени, даже на протяжении многих лет. При этом предпочтение отдается тому препарату, который лучше всего переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические показатели и наиболее удобен в использовании исходя из конкретных условий.

При болезни Виллебранда заместительная терапия проводится препаратами, содержащими фактор Виллебранда: концентрат фVIII с vWF или изолированный концентрат vWF. Показаны препараты, эффективность которых при болезни Виллебранда была доказана в клинических исследованиях. При применении изолированного концентрата vWF для остановки кровотечения у пациентов с 3 типом или тяжелым 1 типом дополнительно показано введение концентрата фVIII. У пациентов с нетяжелыми формами болезни Виллебранда возможно применение препаратов десмопрессина. Применять последний возможно только после проведения тестов, показывающих его эффективность. Применение десмопрессина

у детей до 4 лет противопоказано. В качестве дополнительного или основного лечения показано применение ингибиторов фибринолиза.

Заместительная терапия

Для гемофилии и болезни Виллебранда при профилактике и остановке кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

- заместительная терапия должна проводиться как можно раньше после травмы или появления (объективных или субъективных) признаков кровотечения (кровотечения), оптимально — не более 2 часов
- сразу должна вводиться эффективная доза препарата
- при остановке кровотечений из ран необходимо проводить мероприятия для обеспечения механического ограничения кровотечения (ушивание ран, тампонада и др.)
- профилактическая заместительная терапия предпочтительнее, чем заместительная терапия после развития кровотечения

Основные формы проведения заместительной терапии:

Лечение острых кровотечений. Проводится при развитии острого кровотечения у пациентов независимо от тяжести заболевания. Препарат вводится до момента остановки кровотечения.

- Постоянная профилактика (профилактика развития поражений опорно-двигательного аппарата).

Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются:

- Пациенты с тяжелой формой гемофилии А и В. Показана всем пациентам с тяжелой гемофилией. Начинается между 1 и 2 годами или после развития первого эпизода гемартроза. По усмотрению лечащего гематолога возможно более раннее начало.

Проводится постоянно, пожизненно.

- Пациенты с болезни Виллебранда тип 3 или тяжелый тип 1. Показана (начинается) при развитии 1 — 2 эпизодов гемартрозов. По усмотрению лечащего гематолога возможно более раннее начало. Проводится постоянно, пожизненно.
- Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания.

Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорнодвигательного аппарата. Сроки могут изменяться в зависимости от состояния венозного доступа, клинического течения гемофилии, практических возможностей организации постоянной заместительной терапии.

При кровоточивости вводят криопреципитат в дозе 30 ЕД/кг (50 ЕД/кг при внутричерепном кровоизлиянии) дважды в сутки. Лечение дополняют переливанием свежезамороженной плазмы 25 мл/кг [1].

При гемофилии А с заместительной целью используется антигемофильный глобулин. Доза препарата зависит от тяжести кровотечения. Считают, что введение 1 ЕД/кг повышает активность фактора на 2 % [1].

При гемофилии В с заместительной целью вводят концентрат фактора IX внутривенно болюсно в дозе 30-50 ЕД/кг и даже 100 ЕД/кг при массивных кровотечениях дважды в сутки [1].

Вакцинация

Пациенты с гемофилией и болезнью Виллебранта могут быть вакцинированы. Особенно важно вакцинация против гепатита В. При вакцинации предпочтению отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины

доступен только внутримышечный путь введения, пациента с тяжелой и среднетяжелой гемофилией, тяжелым течением болезни Виллебранта необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. Оптимально проведение вакцинации через сутки после введения концентрата фактора. Вопрос о вакцинации пациента с ингибиторной формой гемофилии каждый раз решается индивидуально.

Редкие коагулопатии: дефицит факторов свертывания крови II, VII, X

К редким нарушениям свертывания крови относят моногенные коагулопатии, вызванные дефицитом плазменных белков, участвующих в гемостазе, не относящиеся к болезни Виллебранда и гемофилии А или В. Они включают наследственные дефициты фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII [4].

Причинами развития РНСК является, как правило, рецессивное наследование уникального или редких нуклеотидных изменений в генах, кодирующих коагуляционные факторы, или в белках, необходимых для посттрансляционных модификаций данных факторов. РНСК наиболее распространены в этнических группах, в которых приняты близкородственные браки, вследствие большей вероятности гомозиготного носительства дефекта гена.

Дефицит фактора свертывания крови II (протромбин).

Наследственное нарушение фактора свертывания крови II (FII) - протромбина – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением активности протромбина в плазме, обусловленным количественными (гипопротромбинемия) или качественными (диспротромбинемия) дефектами в структуре белка FII. Распространенность дефицита FII в большинстве стран составляет 1 пациент: 2 000 000 населения.

FII – гликопротеид, образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием активированного фактора свертывания крови X (FXa) в иницирующей фазе коагуляционного каскада и протромбиназного комплекса (фаза амплификации) переходит в тромбин. Тромбин, в свою очередь, активирует другие плазменные белки свертывания крови и тромбоциты с конечным формированием фибринового сгустка.

Дефицит FII обусловлен вариациями в F2 гене, который кодирует протромбин. Не существует прямой корреляции между F2 генотипом и фенотипом заболевания.

Манифестация дефицита II у детей могут быть пупочные кровотечения или кровоизлияния в ЦНС. Важно помнить, что характерной особенностью новорожденных является физиологическое снижение активности II фактора до 26-70%. Нормальных значений активность II фактора достигает к 6 месячному возрасту. Поэтому, установление диагноза дефицита II фактора у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений или обследование пациента после рутинного назначения витамина К. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста [6].

При гипопротромбинемии с активностью FII < 10%, как правило, отмечаются более тяжелые кровотечения по сравнению с кровотечениями, возникающими при активности FII ≥ 10%. В последнем случае наиболее типичны легкие и умеренные кровотечения из слизистых оболочек.

Для диспротромбинемии характерна слабая взаимосвязь между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания. У гетерозиготных носителей дефицита FII в большинстве случаев определяется активность FII в пределах 40-75% с асимптомным течением заболевания.

Диагностика

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое

время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FII характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FII при обнаружении пролонгированного АЧТВ и ПВ. Используется одностадийный метод определения активности FII, основанный на проведении расчета по кривой зависимости ПВ от %-ного содержания факторов протромбинового комплекса, построенный с использованием различных разведений контрольной плазмы.

Третий этап. При выявленном снижении активности FII возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FII с целью верификации гипо- или диспротромбинемии. Применение методик с использованием различных змеиных ядов (*Echis carinatus*, *Taipan* и *textrarin*) позволяет дифференцировать некоторые варианты диспротромбинемии.

Следует иметь ввиду возможность наличия приобретенного дефицита FII при волчаночном антикоагулянтном гипопротромбинемическом синдроме, который отличается от наследственного дефицита FII по клиническому течению и присутствию антифосфолипидных антител.

В основе лечения пациентов с дефицитом FII лежит специфическая заместительная терапия концентратами протромбинового комплекса (КПК). В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 КПК: Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации. КПК содержат приблизительно равное количество фактора свертывания крови IX (FIX) и FII с эквивалентной активностью. При введении 1 МЕ/кг массы тела пациента активность FII повышается, в среднем, на

2% (восстановление активности FII – тест восстановления = 2). Период полувыведения FII составляет 60 часов. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента повышает активность плазменного FII до 40-60% [4].

Строго рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные, плазматические или рекомбинантные КПК [4].

Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. Возможно применение непрерывной инфузии, если разведенный препарат может долго сохранять активность в растворе [4].

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FII до 30-40%. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой [4].

Сведений о возможном возникновении аллоантител к FII не имеется [4].

Дефицит фактора свертывания крови VII (проконвертин).

Дефицит фактора свертывания крови VII (FVII) – нарушение свертывания крови с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором снижение активности FVII в плазме обусловлено количественными или качественными дефектами в структуре белка FVII. Общемировая распространенность – 1 пациент на 500 000 населения.

Приблизительно 99% FVII циркулирует в плазме в качестве неактивного зимогена и лишь 1% - в активной форме (FVIIa). Последний соединяется в месте повреждения сосуда с тканевым фактором (ТФ). Комплекс ТФ-FVIIa генерирует дополнительное образование FVIIa из зимогена FVII и активирует фактор

свертывания крови X (FX) и FIX, участвующие в генерации тромбина в иницирующей фазе свертывания крови.

Дефицит FVII обусловлен редкими нарушениями в F7 гене, кодирующем FVII. Наиболее часто определяются отклонения в F7 промоторе. Инверсии интрона 7 и экзона 8 встречаются у 30% в общей популяции и влияют на базовую активность FVII. Это может быть причиной клинической и лабораторной вариабельности фенотипов у пациентов с дефицитом FVII, однако, этого недостаточно для снижения активности FVII до уровней, ассоциированных с развитием кровотечений.

Диагностика

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FVII характерно увеличение ПВ при сохранении АЧТВ и других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FVII при обнаружении пролонгированного ПВ. Используется одностадийный количественный метод определения активности FVII с использованием специальных диагностических наборов, в состав которых входят образцы плазмы, лишенные FVII.

Третий этап. С целью дифференциации качественного дефекта FVII от количественного возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FVII.

При любом удлинении ПВ должны быть исключены все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь обусловленные тяжелой патологией печени, механической желтухой, токсическим действием антикоагулянтов непрямого действия, эндогенным К гиповитаминозом [4].

Лекарственная терапия дефицита FVII

Для купирования или предупреждения кровотечений при гипопротромбинемии используется эптагок альфа (активированный) – рекомбинантный активированный FVII. У новорожденных, не имеющих семейного анамнеза наличия тяжелых кровотечений, но с активностью $FVII \leq 1-5\%$, целесообразно проведение краткосрочной профилактики эптагок альфа (активированным) в дозе 20-40 мкг/кг массы тела пациента 3 раза в неделю до достижения 6-12 месячного возраста.

У новорожденных с дефицитом FVII существует опасность возникновения спонтанных кровоизлияний в ЦНС или пупочных кровотечений. Другие проявления геморрагического синдрома нехарактерны.

Физиологическая активность FVII при рождении составляет 28-104% и достигает нормальных значений к 6-месячному возрасту. Поэтому, установление диагноза дефицита FVII у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста [4].

Дефицит фактора свертывания крови X

Дефицит фактора свертывания крови X (FX) – нарушение в плазменном звене гемостаза с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся

снижением активности FX, обусловленным количественным или качественным дефектами в белке FX.

Распространенность заболевания 1 пациент: 1000000 населения. Активация FX происходит в иницирующей фазе свертывания крови при участии комплекса ТФ-FVIIa и в фазе амплификации с теназным комплексом.

Активированный FX (FXa) и его ко-фактор, фактор свертывания крови V (FV), входят в состав протромбиназного комплекса. Дефицит FX вызывается различными нарушениями структуры гена F10, кодирующего FX.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны для пациентов с активностью $FX \leq 10\%$. У пациентов с активностью $FX > 10\%$ отмечаются, как правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек, кровотечения после хирургических вмешательств или асимптомное течение заболевания. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FX 0-39%, указывая, таким образом, на отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания.

Кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из слизистых ЖКТ, гемартрозы отмечаются у пациентов с активностью $FX \leq 2\%$. У гетерозиготных носителей дефицита FX в большинстве случаев активность FX составляет около 50%, геморрагических проявлений заболевания нет.

Диагностика

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FX характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FX при обнаружении пролонгированных АЧТВ и ПВ. Используется одностадийный количественный метод определения активности FX с использованием специальных диагностических наборов, в состав которых входят образцы плазмы, лишенные FX. Для дифференциальной диагностики с дефицитом FVII возможно проведение коагуляционных тестов с ядами гадюки Рассела и гюрзы.

В случае наличия изолированной гипопроконвертинемии использование данных активаторов не приводит к увеличению АЧТВ.

Третий этап. С целью дифференциации качественного дефекта FX от количественного возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FX.

Лечение то же, что и при других редких гемофилиях.

У новорожденных с дефицитом FX могут возникать спонтанные кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12-68% и повышается к 6-месячному возрасту. Поэтому, установление диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений или обследование пациента после рутинного назначения витамина K1. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста.

1. У каждого третьего новорожденного причиной гемофилии в настоящее время является спонтанная мутация.

2. При появлении первых клинических признаков гемофилии в периоде новорожденности заболевание впоследствии имеет тяжелое течение.

3. При манифестации гемофилии в периоде новорожденности и раннем введении заместительных факторов свертывания крови высок риск развития ингибиторной формы гемофилии

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови

ДВС-синдром – это приобретённая, вторичная острая патология гемостаза, сопутствующая только критическому состоянию. ДВС-синдром относится к коагулопатиям потребления (coagulopathy consumptive), при которых потребляются компоненты свёртывающей и, что самое важное с точки зрения исхода заболевания, – противосвёртывающей системы крови. Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как кровотечением, так и тромбозами в зоне микроциркуляции с формированием полиорганной недостаточности [7].

ДВС-синдром – причина кровотечений у 8-15% больных новорожденных в ОРИТН, находящихся в критическом состоянии [7].

Как этиологический фактор, для ДВСсиндрома рассматриваются только критические состояния. При этих критических состояниях комплекс повреждающих факторов (шок, гипоксия, ацидоз и т. д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свёртывания крови, истощением системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы с проявлением в виде микротромбоза (неявный ДВС-синдром) и формированием полиорганной недостаточности. ДВС-синдром лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септического шока, тромботической микроангиопатии). В случае, когда этот процесс сопровождается критическим снижением компонентов свёртывающей системы, развивается коагулопатическое кровотечение (явный ДВС-синдром).

Если состояние пациента расценивается как удовлетворительное, должен рассматриваться другой диагноз.

Этиологический фактор для коагулопатии – это врождённый и/или приобретённый дефицит тромбоцитов и/или факторов свёртывания, при этом наличие критического состояния необязательно. В подавляющем большинстве случаев – это массивная кровопотеря, и как следствие её интенсивной терапии плазмозаменителями – разведение (дильюция) оставшихся факторов крови. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют и для их

развития требуются дополнительные факторы: длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз и т.д. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свёртывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы), как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

Тромбозы и тромбоэмболии у новорожденных детей встречаются чаще, чем принято думать, причем большинство из них протекает скрыто и обнаруживается лишь на вскрытии, часто в сосудах микроциркуляции. ДВС-синдром у новорожденных ("вторичная геморрагическая болезнь новорожденных") может быть вызван различными этиологическими факторами, которые принято разделять на 3 группы:

1. Преимущественная активация сосудистой системы гемостаза, т.е. активация ХМ фактора при повреждении эндотелиальных клеток (инфекции, вызванные грамотрицательными микробами, реже - грамположительными; тяжелые внутриутробные вирусные инфекции; тяжелая асфиксия и ацидоз; гипотермия; длительная ги-потензия любой этиологии; респираторный дистресс-синдром).

2. Преимущественная активация внешней системы гемостаза, когда свертывание крови активируется тканевым тромбопластином (акушерские осложнения: предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, инфаркты плаценты, хориоангиома плаценты, эклампсия, внутриутробная смерть одного плода из двойни, эмболия околоплодными водами; хирургические состояния: травмы, ожоги, геморрагический шок, синдром длительного раздавливания - СДР; повреждения мозга; острый лейкоз и опухоли; некротический энтероколит).

3. Активация внутренней системы гемостаза (полицитемия; внутрисосудистый гемолиз: тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных, переливание несовместимой крови) и др.

Патогенез ДВС у новорожденных связывают с повышением активности тканевого фактора (тромбопластина), выделением цитокинов (И-1, И-6, И-8, фактора некроза опухоли) и избыточной продукцией тромбина. Повышение сосудистой экспрессии Е-селектина также развивается в течение ДВС.

Клинические проявления ДВС-синдрома. В отличие от кровотечений, вызванных недостаточностью витамина К или наследственным дефицитом факторов, ДВС развивается у новорожденных, имеющих какую-либо патологию и особенно часто у недоношенных новорожденных с серьезной патологией. Клинические проявления ДВС-синдрома характеризуются сочетанием у одного и того же больного симптомов тромботического и геморрагического характера. Симптомы тромбоза развиваются вследствие агрегации форменных элементов крови и отложения фибрина в сосудах микроциркуляторного русла. Геморрагии могут быть следствием некроза сосудистой стенки и активации фибринолиза. ДВС протекает в виде двух последовательных фаз:

I фаза - гиперкоагуляции. Вследствие массивного попадания тромбопластина в кровоток образуется тромбин, который превращает фибриноген в фибрин-мономер и развивается ДВС крови.

II фаза - гипокоагуляции вследствие потребления факторов свертывания крови и, возможно, вторичного фибринолиза.

Типичными клиническими проявлениями ДВС являются длительные кровотечения из мест инъекций, реже - спонтанные кровотечения, массивные легочные, кишечные, носовые кровотечения, пурпура (петехии, экхимозы, гематомы), кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг, клинические признаки тромбоза сосудов, в т. ч. некрозы кожи, язвенно-некротический энтероколит, острая почечная недостаточность, гангрена конечностей, отечный

синдром, СДР, симптомы выраженного нарушения периферического кровообращения. Описано течение ДВС-синдрома у новорожденных с клинической картиной капилляротоксикоза [7].

Клинические проявления ДВС зависят от той патологии, на фоне которой развивается. Может протекать остро, подостро и хронически. Острая форма диагностируется при шоках различной этиологии, травматических повреждениях тканей, септицемии, острой кровопотере. Хронические формы чаще развиваются при кавернозных гемангиомах. Кроме того, у новорожденных часто имеет место малосимптомное или даже бессимптомное течение ДВС. И только при аутопсии находят фибриновые микротромбы. При острой форме ДВС фибриновых микротромбов может и не быть, так как они лизируются активированной фибринолитической системой. ДВС может протекать локально и рассеянно. Особенно часто ДВС-синдром осложняет течение асфиксии и СДР у недоношенных.

Лабораторная диагностика. Наиболее характерно удлинение протромбинового времени (ПТВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), увеличение продуктов деградации фибрина (ПДФ), Д-димеров, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбоцитопения, истощение фибриногена. В целом диагноз устанавливается с учетом клинической ситуации.

В таблице 1. приведены варианты основных показателей гемостаза нарушений свертывания крови у новорожденных.

Состояние	ПТВ	АЧТВ	Фибриноген	Тромбоциты	Диагностические тесты/другие тесты
Наследственные расстройства					
Гемофилия А	N	↑	N	N	Анализ FVIII
Гемофилия В	N	↑	N	N	Анализ FIX

БВ	N	↑	N	N/↓	Анализ FVIII / FB
FVII	↑	N	N	N	Анализ FVII
FX	↑	↑	N	N	Анализ FX
Фибриноген	N/↑	N/↑	↓	N	Анализ фибриногена
FXIII	N	N	N	N	FXIII скрининг / анализ
Приобретенные расстройства					
ДВС	↑	↑	↓	↓	D-димеры
Дефицит витамина К	↑	N/↑	N	N	FII, VII, IX, X
Болезни печени	↑	↑	N/↓	N/↓	Анализ факторов
ПТВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; N - нормальный; ДВС-синдром, диссеминированного внутрисосудистого свертывания; FII, FVII, FIX, FX, FXI и FXII - фактор II, VII, IX, X, XI и XII; БВ - болезнь фон Виллебранда; FB - фактор фон Виллебранда.					

Таблица 1. Лабораторное исследование нарушений свертывания крови у новорожденных.

Изолированные кровоизлияния во внутренние органы и в головной мозг могут развиваться как у больных, так и у внешне здоровых новорожденных. Их причиной часто являются пороки развития сосудов, локальные нарушения состояния сосудистой стенки, травма, венозный застой. В литературе имеется много указаний на связь внутричерепных геморрагий с введением гиперосмолярных растворов гидрокарбоната натрия; кровоизлияний в легкие с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), использованием газовых смесей с высоким содержанием кислорода.

Клиническая картина изолированных кровоизлияний во внутренние органы характеризуется двухфазностью: период благополучия сменяется резким ухудшением состояния ребенка, чаще на 2-5-й день жизни, хотя многие изолированные кровоизлияния начинаются в родах, до рождения ребенка. Ухудшение состояния обусловлено кровотечением после разрыва гематомы.

Клиника изолированных кровоизлияний во внутренние органы складывается из симптомов постгеморрагической анемии и поражения того или иного органа, в который произошло кровоизлияние.

Для постгеморрагической анемии характерна бледность кожных покровов и слизистых оболочек, вялость, резкое снижение активности сосания и физиологических рефлексов, бедность движений, мышечная гипотония, одышка, тахикардия, систолический шум, западение передней стенки живота, что, по-видимому, связано со спазмом сосудов брюшной полости.

Лечение

Восполнение ОЦК методами инфузионной терапии с применением свежезамороженной плазмы из расчета 10-20 мл/кг внутривенно. При микроциркуляторной блокаде применяют ингибитор МАО допамин по 2-5 мкг/(кг*мин).

Гепарин натрия показан детям с клиническими признаками тромбозов, гангренозно-некротическими изменениями кожи, ОПН, синдромом тромбоза крупных сосудов и т.д. Препарат назначают после переливания свежезамороженной плазмы и восстановления уровня антитромбина III внутривенно или микроструйно каждые 4-6 часов в начальной дозе 10-25 ЕД/(кг*сут) при необходимости дозу увеличивают до 50-150 ЕД/(кг*сут) под контролем времени свертывания. Отмену гепаринотерапии проводят на фоне применения тромбоцитарных ингибиторов постепенно снижая дозу.

Список литературы

1. Володина, Н.Н. Неонатология: Национальное руководство / Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2007. -848с
2. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных. 2015.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. 2015.
4. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение редких коагулопатий: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. 2014.
- 5 Наследственные нарушения свертывания крови у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Т.Н. Войтович, О.А. Платонова, Е.Н. Альферович, И.Н. Евстигнеев, Е.А. Саржевская, В.В. Дмитриев //Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – 1 (4) : 882–885.
6. Ранняя диагностика клинических проявлений гемофилии у новорожденных // Лашковская Т. А. [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2017: 211.
7. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, А.Ю. Буланов, И.Б. Заболотских, С.В. Синьков // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – 62 (5): 399-406. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-5-399-406>.
8. Update on inherited disorders of haemostasis and pregnancy / Lavee O., Kidson-Gerber G. // Obstet. Med, - 2016. - 9(2): 64–72.
9. Adapted from Pediatric Nutrition, 7th Edition (2014 American Academy of Pediatrics) Last Updated 10/8/2015.

10. Guidelines for the management of common childhood illnesses. WHO. Pocket book of hospital care for children / Second addition. Geneva. 2013.