

А.И. Лобанов, О.Г. Лобанова

Городская клиническая больница № 4, Ижевск

Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом

Контактная информация:

Лобанов Александр Иванович, врач-реаниматолог высшей категории отделения реанимации 4-й Городской клинической больницы г. Ижевска

Адрес: 426006, Ижевск, ул. Баранова, д. 40, тел.: (3412) 71-17-15, e-mail: goldenheart2@yandex.ru

Статья поступила: 17.08.2009 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье рассмотрены проблемы геморрагической болезни новорожденных с поздним дебютом. В настоящее время в роддомах профилактика геморрагической болезни проводится не всем новорожденным. Проведен клинический анализ 9 случаев болезни. Опасной особенностью позднего проявления геморрагической болезни (после месяца жизни) является развитие массивных внутримозговых кровоизлияний на фоне повышенной кровоточивости. Для позднего возникновения геморрагий вследствие дефицита витамина К характерно сочетание трех факторов: отсутствие профилактики геморрагической болезни, грудное вскармливание ребенка и транзиторный холестаз.

Ключевые слова: новорожденные, геморрагическая болезнь, витамин К, естественное вскармливание, транзиторный холестаз, внутримозговое кровоизлияние, протромбиновый индекс.

167

В практике детского реаниматолога нетравматические внутримозговые кровоизлияния у детей первых месяцев жизни встречаются достаточно редко. Установить истинную причину кровоизлияния не всегда возможно. Вместе с тем известно, что одной из причин развития внутримозговых кровоизлияний у детей первых месяцев жизни является поздняя геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН). Предвидеть развитие позднего дебюта болезни невозможно, поэтому профилактика ГБН на этапе родильного дома чрезвычайно важна. Предшествует развитию ГБН у новорожденных, особенно тех, кто находится на естественном вскармливании, дефицит витамина К: в гепатоците нарушается гамма-карбоксилирование витамин К-зависимых факторов свертывания крови. В результате не подвергавшиеся карбоксилированию факторы утрачивают способность участвовать в процессе свертывания крови.

Иммунологически они обнаруживаются в крови в нормальном количестве, в виде некарбоксилированных и нефункционирующих молекул, обозначаемых в литературе аббревиатурой PIVKA (Protein-Induced by Vitamin K Absence) [1]. Эти неполноценные факторы свертывания не способны качественно влиять на процессы коагуляции крови, что приводит к развитию ГБН. Наиболее опасное проявление этой патологии — внутримозговое кровоизлияние, возникающее на фоне общей кровоточивости (кожных геморрагий, желудочно-кишечных кровотечений).

За период с 2004 по 2008 гг. в отделение реанимации ГКБ № 4 г. Ижевска были госпитализированы 9 детей с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. Возраст пациентов составлял от 1 до 2,5 мес жизни. Шестеро детей госпитализированы из дома и трое — из стационаров города.

A.I. Lobanov, O.G. Lobanova

4th City Clinical Hospital, Izhevsk

Hemorrhagic disease of newborns with late debut

The article describes the problems of hemorrhagic disease of newborns with late debut. Prophylaxis of hemorrhagic disease in maternity hospital is performed for not all newborns. The clinical analysis of 9 cases of disease is performed. Dangerous feature of late debut of hemorrhagic disease (after 1st month of living) is the development of massive intracranial hemorrhage on the basis of hemorrhagic diathesis. Late debut of hemorrhage as a result of vitamin K deficiency is characterized with three factors: absence of hemorrhagic disease prophylaxis, breast feeding of a child and transitory cholestasis.

Key words: newborns, hemorrhagic disease, vitamin K, breast feeding, transitory cholestasis, intracranial hemorrhage, protrombin index.

Анамнез

При сборе анамнеза было выяснено, что все дети — от практически нормально протекавшей беременности, срочных родов, находившиеся на естественном вскармливании. В роддоме всем новорожденным была проведена вакцинация от гепатита В и БЦЖ. Профилактическое введение менадиона натрия (Викасол) новорожденным не проводилось. На 5–7 сут все дети были выписаны домой. В дальнейшем 2 ребенка были привиты от гепатита В дважды.

Клиника дебюта

Начало заболевания протекало практически одинаково у всех детей. За 1–2 дня до возникновения внутричерепного кровоизлияния на коже или слизистой ротовой полости появлялись геморрагические элементы (табл. 1). Единичные глубокие экхимозы диаметром от 5 до 20 мм обнаруживались родителями чаще на конечностях, реже — на туловище. Мелкие множественные кровоизлияния на слизистой ротовой полости выявлялись уже при осмотре в реанимации. У одного больного ребенка была обнаружена кровь в стуле и отмечалась длительная кровоточивость из места инъекции при повторной вакцинации от гепатита В. При консультации хирургом патологии не выявлено.

У всех больных внутричерепное кровоизлияние манифестировало внезапным, болезненным, но недлительным плачем. У 8 детей сразу появилась постоянная и упорная рвота, в двух случаях — с примесью крови. Рвота не отмечалась только у одного ребенка. Вначале дети проявляли периодическое беспокойство, начинали стонать, отказывались от кормления, затем становились апатичными и безучастными к окружающему. У 7 детей отмечались тонические судороги. Нарастала резкая бледность кожи. Кратковременная субфебрильная температура сменялась гипотермией. Практически все дети были очень поздно госпитализированы: время, проведенное дома от момента возникновения кровоизлияния до госпитализации, составляло от одних суток и более.

При поступлении в реанимационное отделение 8 детей находились в крайне тяжелом состоянии. У всех определялась декомпенсация легочной вентиляции, расстройства системного кровообращения, очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика, нарушения коагуляционного гемостаза. В 6 случаях у поступивших было редкое, аритмичное дыхание или его полное отсутствие. В 2 случаях дыхательные нарушения были только в виде выраженного тахипноэ (частота дыхания — в пределах 100/мин). У всех пациентов отмечалась резкая бледность кожи и слизистых с цианотичным оттенком, а также кровоточивость из мест инъекций. У 2 детей наблюдались признаки невыраженного легочного и желудочного кровотечения, в виде геморрагического отделяемого из эндотрахеальной трубки и желудочного зонда. У 8 детей при поступлении сохранялся легкий желтушный оттенок кожи. Дефицит объема циркулирующей крови составлял от 30 до 39% от нормы (норма ОЦК у детей первых месяцев жизни — 85 мл/кг; $ОЦК_{факт} = \text{масса тела/весовая часть ОЦК по гематокриту в таблице}$). Артериальное давление колебалось от 80/40 до 110/72 мм рт. ст. В 7 случаях у детей отмечалась тахикардия с глухостью сердечных тонов. В неврологическом статусе у 6 детей наблюдались нарушения центральной регуляции дыхания. Патологические

формы дыхания в виде выраженного брадипноэ или апноэ у этих детей развились еще до момента госпитализации и продолжали прогрессировать до полной утраты автоматического дыхания. Стволовые рефлексы со слизистых (роговицы, глотки, трахеи) не вызывались. Отмечалась резкая сухость и отек слизистых ротовой полости, склер. Отсутствовал окулоцефалический рефлекс. Выявлялся фиксированный, двусторонний, паралитический мидриаз, диффузная мышечная атония. У всех детей большой родничок был выбухающим, плотным на ощупь, с отсутствием пульсации. Отмечалась резкая гипотермия кожи головы. У 5 детей отмечались приступы горметонии (периодическое тоническое напряжение мышц конечностей и туловища, возникающее на фоне мышечной атонии спонтанно или под влиянием раздражителей, длящееся не более 10 с). В данном случае появление горметонии связано с повреждением ствола на уровне среднего мозга и моста вследствие транстенториального вклинения, когда происходит функциональное разобщение ствола и полушарий большого мозга. По мере углубления комы приступы горметонии прекращались. Таким образом, у всех 6 больных была констатирована кома 3 степени (запредельная). Все больные, поступившие в отделение реанимации в состоянии запредельной комы, погибли. У двоих детей при поступлении в реанимацию была констатирована кома 1–2 степени. Отмечались тонические судороги, преходящие симптомы поражения III, VI, VII пары черепно-мозговых нервов, тахипноэ. Большой родничок был плотным, выбухающим, но с сохранением пульсации. Реакция зрачков на свет, стволовые рефлексы со слизистых (роговицы, глотки, трахеи), окулоцефалический рефлекс — оставались сохраненными. У одного больного в неврологическом статусе — признаки умеренно выраженной внутричерепной гипертензии.

Лабораторное обследование

В анализах периферической крови у большинства больных отмечалось значительное снижение уровня гемоглобина (табл. 2). У всех пациентов время свертывания крови (по Моравицу) было резко удлинено. Протромбиновый индекс определялся только у одного больного и был снижен. Количество тромбоцитов было нормальным или повышенным, и имело тенденцию к еще большему повышению в течение суток. Нормальные показатели фибриногена отмечались у 4 больных, у остальных фибриноген не определялся. Прямой билирубин оставался повышенным у 8 детей, печеночные ферменты незначительно повышены — у 1.

Диагностика

У всех детей были выявлены субарахноидальные кровоизлияния. В 8 случаях кровоизлияния были массивными. Диагностика внутричерепных кровоизлияний осуществлялась на основании анамнеза, клинических данных и ультразвуковых исследований. Проведение нейровизуальных методов исследования (КТ, МРТ головного мозга) у подавляющего большинства пациентов было невозможно из-за крайне тяжелого состояния больных. У 3 пациентов после стихания кровоточивости, когда не была запредельно выражена внутричерепная гипертензия (необратимый отек мозга), кровоизлияние подтверждалось люмбальной пункцией (через сутки). Ликвор чаще вытекал под низким или нормальным давлением, красно-бурого цвета. При

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с поздней геморрагической болезнью новорожденных

Возраст	Время поступления (от начала кровоизлияния)	Геморрагические проявления	Дыхание	Кровообращение	Общегемоглобиновая симптоматика (уровень сознания)	Очаговая неврологическая симптоматика	Исход заболевания
2 мес 20 дней	Через 1,5 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций, желудка, трахеи	Апноэ	ЧСС — 210 уд/мин, АД — 92/61 мм рт. ст.	Запредельная кома	Атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 15 дней	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций	Апноэ	ЧСС — 180 уд/мин, АД — 111/72 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 8 дней	Через 1 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Брадикардное	ЧСС — 160 уд/мин, АД — 96/42 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 20 дней	Через 1,5 сут	Экхимоз на грудной клетке, кровотоочивость из мест инъекций, желудка	Брадикапноэ	ЧСС — 100 уд/мин, АД — 95/48 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 16 дней	Через 2,5 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций, трахеи	Апноэ	ЧСС — 180 уд/мин, АД — 77/42 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 10 дней	Через 1 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций, стул с кровью	Брадикапноэ	ЧСС — 160 уд/мин, АД — 93/52 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Тахипноэ	ЧСС — 170 уд/мин, АД — 95/34 мм рт. ст.	Умеренная кома 1 ст.	Судороги тонические, расходящиеся косоглазие	Полное выздоровление
1 мес 11 дней	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Тахипноэ	ЧСС — 130 уд/мин, АД — 79/55 мм рт. ст.	Умеренная — глубокая кома 2 ст.	Частые генерализованные судороги, сходящееся косоглазие	С грубым неврологическим дефицитом
1 мес 6 дней	Через 1,5 сут	Экхимоз на конечности, кровотоочивость из мест инъекций	Нет нарушений	ЧСС — 170 уд/мин, АД — 82/55 мм рт. ст.	Умеренный гипертензионный синдром	Нет нарушений	Полное выздоровление

Таблица 2. Значения лабораторных показателей у детей с поздней ГБН

Возраст	Нь (норма 126–142 г/л)	Время свертывания крови (по Моравицу; норма 2–6 мин)	Протромбиновый индекс (норма 80–100%)	Тромбоциты (норма 150–400 тыс.)	Фибриноген (норма 1,5–3,0 г/л)	Билирубин (норма: прямой — 0,85–3,4 ммоль/л, непрямой — 2,56–10,3 ммоль/л)	Печеночные ферменты (норма: АлТ — ≤ 60 Ед/л, АсТ — ≤ 84 Ед/л)
2 мес 20 дней	62	> 8	Не определяется	492	2,6	прямой — нет, непрямой — 20	АлТ — 27, АсТ — 38
1 мес 15 дней	65	> 8	Не определяется	660	2,2	прямой — 25, непрямой — 8	АлТ — 28, АсТ — 30
1 мес 8 дней	65	> 8	Не определяется	340	1,5	прямой — 16, непрямой — 32	АлТ — 20, АсТ — 35
1 мес 20 дней	63	> 8	Не определяется	535	Не определяется	прямой — 17, непрямой — 28	АлТ — 85, АсТ — 107
1 мес 16 дней	61	> 8	Не определяется	284	Не определяется	прямой — 20, непрямой — 40	АлТ — 29, АсТ — 36
1 мес 10 дней	57	> 8	Не определяется	532	Не определяется	прямой — 12, непрямой — 45	АлТ — 35, АсТ — 38
1 мес	58	> 8	Не определяется	217	Не определяется	прямой — 13, непрямой — 10	АлТ — 18, АсТ — 30
1 мес 11 дней	80	> 8	Не определяется	571	Не определяется	прямой — 27, непрямой — 123	АлТ — 16, АсТ — 19
1 мес 6 дней	103	> 8	60%	590	2,2	прямой — 26, непрямой — 103	АлТ — 16, АсТ — 30

его центрифугировании выявлялась резкая ксантохромия; при микроскопии обнаруживались в большом количестве измененные (гемолизированные) эритроциты. При биохимическом исследовании ликвора определялись низкий уровень глюкозы и высокие цифры белка, молочной кислоты (лактата).

Терапия

8 детей находились на искусственной вентиляции легких. Всем проводилась коррекция ОЦК, нарушений гемостаза и метаболизма, а также противосудорожная и нейтропротекторная терапия. Купирование кровоточивости начиналось с введения через зонд 10 мг Викасола, однократной трансфузии свежезамороженной плазмы в объеме 15 мл/кг. С прекращением кровоточивости (обычно через 10–12 ч) продолжалось дальнейшее введение менадиона натрия (внутримышечно) для создания депо по 5 мг/сут в течение 2–3 дней. 8 пациентам вследствие развития постгеморрагической анемии проводилось переливание эритроцитарной массы. В дальнейшем ни у одного из больных кровоточивости не было.

Результаты аутопсии

На аутопсии у погибших детей были обнаружены массивные субарахноидальные кровоизлияния; в 2 случаях с наличием крови еще и в субдуральном пространстве и в 1 случае — в желудочковой системе мозга. В 2 случаях мозг был в состоянии некроза. Кроме этого, у всех погибших детей обнаружены изменения в печени, чаще всего в виде неспецифического реактивного гепатита с внеклеточным холестазом и начальным фиброзом портальных трактов.

Обсуждение

В ходе проведения клинического наблюдения было отмечено, что всех детей, поступивших в отделение реанимации с генерализованной кровоточивостью, объединяет ряд общих факторов и клинических особенностей, характерных для возникновения позднего дебюта ГБН. Основным фактором — отсутствие профилактики ГБН. Частота развития позднего дебюта ГБН без профилактики витамином К, по некоторым данным, составляет 5–20 случаев на 100 тыс. новорожденных [2]. Никому из 9 детей, поступивших в отделение реанимации с генерализованной кровоточивостью, в роддоме не проводили профилактику ГБН введением менадиона натрия. Вторым фактором — грудное вскармливание. Все наблюдаемые дети были доношенными, находились исключительно на грудном вскармливании. В физиологических условиях витамин К (K_1 или филлохинон) поступает в организм ребенка с пищей (грудное молоко) и дополнительно синтезируется в кишечнике в виде витамина K_2 или менахинона. Но синтез витамина K_2 в кишечнике происходит преимущественно *Bacteroides fragilis* и некоторым *Escherichia coli* — флорой, которая заселяется при искусственном вскармливании. При естественном вскармливании кишечник заселяется *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium* — флорой, практически неспособной синтезировать витамин K_2 [3]. Третий фактор — явления транзиторного холестаза. Они отмечались в 8 случаях. Естественный витамин К всасывается в тонкой кишке при обязательном наличии в ней желчи и жира. Уменьшение тока желчи

приводит к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, увеличивая еще больший дефицит витамина К. Новорожденные из-за незрелости экскреторной функции печени особенно предрасположены к холестазу [4]. У 8 из 9 детей, поступивших в реанимацию в возрасте старше 1 месяца жизни, уровень прямого билирубина еще оставался повышенным (от 12 до 27 ммоль/л), что свидетельствует о транзиторной, функциональной и экскреторной недостаточности печени.

Из клинических особенностей, характерных для позднего дебюта ГБН, следует отметить: во-первых, развитие массивных внутричерепных кровоизлияний в сочетании с кожными геморрагиями и кровоточивостью из желудочно-кишечного тракта. Во-вторых — отсутствие у наблюдаемых детей в начале заболевания тяжелой патологии с высоким риском развития ДВС-синдрома. Практически накануне развития поздней ГБН все дети были осмотрены участковыми педиатрами. В-третьих — позднюю госпитализацию этих детей в отделение реанимации. Причиной поздней госпитализации наблюдаемых детей стало то обстоятельство, что повышение внутричерепного давления у детей первых месяцев жизни протекает более медленно в связи с тем, что череп ребенка (до заращения черепных швов и закрытия родничков) остается временно податливым и приспосабливается к возникшим условиям. При попадании крови в подболочечное пространство мозга угрожаемая симптоматика отсрочена на некоторое время, поэтому родители слишком поздно обратились за медицинской помощью. В-четвертых — изменения в периферической крови и ликворе. Эти изменения являются приспособительными реакциями саногенетической направленности. Они вызваны кровью, излившейся в подболочечное пространство, и продуктами ее распада. Поэтому у наблюдаемых детей возникало реактивное повышение температуры тела, отмечались изменения периферической крови в виде лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево. Поступление самой крови и продуктов ее распада в ликворное пространство вызывало реактивно выраженный плеоцитоз и гиперпротеинарию. Эти изменения также носят защитную (саногенетическую) направленность и исчезают по мере очищения ликвора от крови к концу 2–3 нед. Продукты распада крови обладают выраженной токсичностью (оксигемоглобин, серотонин, билирубин и др.) и дополнительно вызывают резкую церебральную ишемию, приводя к инфаркту мозга. И, наконец, еще одной особенностью поздней ГБН является гипокоагуляционная направленность результатов доступных тестов оценки гемостаза и их стабилизация на фоне введения витамина К (Викасол).

Основой лабораторной диагностики ГБН является определение протромбинового времени и индекса, отражающих суммарно уровень (трех из четырех) зависимых от витамина К факторов свертывания (II, VII, X) (табл. 3). При ГБН содержание тромбоцитов и тромбиновое время должны быть нормальными [5]. У 8 наблюдаемых детей протромбиновый индекс не определялся, а у 1 был снижен. Ни в одном из наблюдений не выявлено снижения числа тромбоцитов, напротив, в ответ на длительное кровотечение в 7 случаях развился компенсаторный тромбоцитоз. Это обстоятельство исключает вовлеченность тромбоцитов в патологические реакции потребления, связанные с ДВС-синдромом. При отсутствии клинических признаков

Таблица 3. Диагностика и лечение поздней геморрагической болезни новорожденных

Факторы риска	Характеристика
Профилактика ГБН в роддоме Викасолом	В настоящее время не проводится
Возраст	1–3 мес, чаще на 2 мес
Грудное вскармливание	Недостаточность синтеза в кишечнике витамина К ₂ флорой, заселяемой при данном виде вскармливания
Холестаз	С недостаточным поступлением желчи всасывание жирорастворимого витамина К ₂ замедляется
Клиника	Характеристика
Кровоточивость	«Беспричинные» экхимозы диаметром 5–20 мм, глубокие, не редко — единичные, на конечностях, туловище; мелкие кровоизлияния на слизистой рта; стул с прожилками крови; кровоточивость из мест инъекций (при вакцинации, заборе крови на анализы). Через 1–2 дня от появления экхимозов высокий риск возникновения внутричерепного кровоизлияния
Протромбиновое время (норма 13–16 с) и протромбиновый индекс (норма 80–100%)	Резкое увеличение протромбинового времени и резкое снижение протромбинового индекса
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма 45–60 с)	Увеличение
Тромбоциты (норма 150–400 тыс.)	Норма или повышение
Фибриноген (норма 1,5–3,0 г/л)	Норма (при классической ГБН). При поздней форме может не определяться из-за низкой белково-синтетической функции печени при развитии критического состояния, влияния гиповолемии, гипоксемии, ацидоза
Прекращение кровоточивости и нормализация протромбинового времени и протромбинового индекса после введения витамина К	Нормальные показатели протромбинового времени и протромбинового индекса определяются через 6–8 ч, а полное прекращение кровоточивости отмечается через 10–12 ч
Терапия	Характеристика
Викасол	Лечебная доза — 1,0 мг/кг, вводится 1 раз в сутки в течение 2–3 дней подряд, но не более. Чаще всего в/м — считается, что эффект развивается через 2–3 ч, реже внутривенно (эффект через 30 мин). При приеме <i>per os</i> можно получить эффект через 12–24 ч. Максимальная разовая доза — 10 мг. В условиях гипокоагуляции крови предпочтителен либо внутривенный, либо пероральный пути введения, экстренно — внутривенный
Свежезамороженная плазма	Трансфузия обязательна, так как позволяет быстро и сбалансированно восполнить недостающие факторы свертывания крови, нивелируя тем самым отсроченное воздействие Викасола
Предотвращение внутричерепного кровоизлияния	На стадии появления экхимозов необходима срочная госпитализация и лечение в условиях реанимационного отделения

ДВС-синдрома у более половины больных при поступлении фибриноген не определялся. Это обусловлено рядом причин, таких как снижение белково-синтетической функции печени при развитии критического состояния, влияние гиповолемии, гипоксии, ацидоза. При классической форме ГБН, возникающей у новорожденных в родильном доме, в отличие от ее поздней формы, не возникает внутричерепных кровоизлияний, такой остроты и декомпенсации витальных функций.

Заключение

На основании проведенного клинического наблюдения можно заключить, что возникновению поздней ГБН подвержены доношенные новорожденные, у которых стало возможным сочетание таких факторов, как отсутствие профилактического введения менадиона натрия, грудное вскармливание и транзиторный холестаз. У новорожденных при предполагаемом грудном вскармливании профилактика ГБН особенно актуальна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. — М.: Ньюдиамед-АО, 1998. — С. 21–23.
2. Долгов В.В., Свириной П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: Трида, 2005. — 213 с.
3. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Ленинград, 1989. — С. 161–163.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. — СПб., 1996. — С. 95.
5. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 498 с.