

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМОФИЛИИ И НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Н.М. Суворова, А.В. Федоров

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул  
E-mail: nmsuvorova@mail.ru

## EARLY DETECTION OF CLINICAL ASPECTS OF HAEMOPHILIA AND HEMOSTASIS VIOLATION IN NEWBORNS

N.M. Suvorova, A.V. Feodorov

Altai State Medical University, Barnaul

Целью работы явилось определение этапности ранней диагностики гемофилии и нарушений гемостаза у новорожденных. Выявляли клинические проявления гемофилии и оценивали состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у новорожденных, больных гемофилией. Для этого определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активность VIII и IX факторов, количество тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов индуцированную АДФ, адреналином, коллагеном, содержание серотонина в тромбоцитах и его высвобождение, индуцированное АДФ, адреналином и коллагеном. У новорожденных, больных гемофилией отмечалась кровоточивость по микроциркуляторному типу. Были выявлены нарушения агрегационной функции тромбоцитов и реакции высвобождения серотонина из тромбоцитов в процессе агрегации. Эти нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза необходимо корректировать наряду с проведением заместительной терапии концентратами VIII и IX факторов.

**Ключевые слова:** гемофилия, тромбоциты, дети, кровотечения, серотонин.

The aim of work was the definition of phasing of early diagnosis of haemophilia and disturbances of haemostasis in newborns. Clinical manifestations of haemophilia were identified and the state of vaso-platelets of haemostasis in newborns with haemophilia was evaluated. For this purpose we were defining the activated partial thromboplastin time (APTT), protrombin time (PT), activities of VIII and IX factors, platelet count, aggregation of platelets induced by ADF, adrenalin, collagen, content serotonin in platelets and its release, the induced by ADF, adrenalin and collagen. In newborns with haemophilia hemorrhages of the microcirculation type were registered. Were revealed a decrease in the aggregation functions of platelets and reactions of the serotonin release from platelets in the process of aggregation. This dictates the necessity of the correction with therapy using concentrates VIII and IX factors.

**Key words:** haemophilia, platelets, children, hemorrhage, serotonin.

### Введение

Характер и частота эпизодов кровоточивости у детей, больных гемофилией связаны не только с формой и тяжестью заболевания, но и с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста. Первые признаки заболевания у детей чаще появляются к концу первого года жизни, но могут обнаруживаться и у новорожденных [1, 2]. В последние годы диагностика гемофилии стала возможной до рождения и в первые дни после рождения детей, благодаря внедрению в клиническую практику молекулярно-генетических исследований.

В неонатальном периоде большинство расстройств гемостаза обусловлены приобретенной патологией [3]. Однако наследственные и врожденные коагуляционные нарушения также могут иметь место. У большинства детей в период новорожденности эпизоды кровоточивости даже при тяжелой форме гемофилии редки и необычные ее проявления вовремя не распознаются, особенно при отсутствии анамнестических данных (спорадическая форма болезни), что ведет к задержке своевременного лечения [4]. Описаны два случая гематом печени у но-

ворожденных [5]. Наблюдались у новорожденных, больных гемофилией также и внутричерепные кровоизлияния [6-10].

Гемостаз у новорожденных и детей раннего возраста имеет свои особенности по сравнению с детьми старшего возраста. Активность некоторых факторов свертывания крови к моменту рождения составляет 50% от уровня взрослого [11], к ним относятся витамин К-зависимые факторы (V, VII, X и IX). С помощью таких тестов, как АПТВ возможно заподозрить гемофилию А при наличии клинических проявлений и даже без них. Поэтому имеется возможность выявлять гемофилию А у детей раннего возраста [11]. Принципиально важным в такой ситуации является количественное определение дефицитных факторов VIII и IX. Особенно когда это касается спорадической формы гемофилии. Уровень фактора IX может быть умеренно сниженным при рождении, так как он является К-зависимым, поэтому диагностика гемофилии В возможна только с 3-4-й недели жизни [12, 13]. Поэтому необходимо определение уровня фактора IX в динамике.

С разработкой и внедрением в клиническую практику аппаратных методов исследования системы гемостаза

Таблица 1

**Клинические проявления кровоточивости новорожденных, больных гемофилией**

	Больные гемофилией А и В, n=20
Пупочное кровотечение	15
Кровоточивость из мест инъекций	5
Кефалогематома	5
Гематома	4
Петехии и экхимозы	2
Внутричерепное кровоизлияние	2
Субэпидуральное кровоизлияние	2
Носовое кровотечение	1

появилась возможность диагностировать гемофилию А уже в раннем неонатальном возрасте, а гемофилию В на 3–4-й неделе жизни.

Цель исследования – определить этапность проведения ранней диагностики гемофилии и нарушений гемостаза у новорожденных.

**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находилось 20 новорожденных, больных гемофилией. У 12 из них установлена наследственная гемофилия, у 8 – спорадическая форма. У 7 детей гемофилия была тяжелой степени, у 9 больных – средней, у 4 – легкой степени тяжести.

Критериями включения являлись наличие гемофилии А и В.

Критериями исключения являлись наследственные коагулопатии, обусловленные дефицитом V и XIII факторов свертывания, болезнь Виллебранда, ДВС-синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и другие заболевания или синдромы, обусловленные нарушениями гемостаза.

При исследовании системы гемостаза у новорожденных определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968), протромбиновое время по Quick (1935), активность VIII и IX факторов фактора по Soulier, Larrien в модификации Caen, Larrien, Samamma (1968), количество тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, адреналином, коллагеном по Born/O'Brien [14]. У 8 новорожденных определяли содержание серотонина в тромбоцитах по Г.Ф. Оксенкрату [15]. Реакцию освобождения оценивали по разнице содержания серотонина в тромбоцитах (мкг) до- и после агрегации, индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном по А.В. Федорову, А.М. Вайгелю (1980), по П.Н. Трубникову (1998).

Результаты работы представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Для анализа полученных результатов исследования были использованы стандартные статистические функции Microsoft Excel (для подсчета средних величин и стандартных отклонений показателей агрегационной функции тромбоцитов) и программа FoxPro 2.6 (для подсчета содержания серотонина в тромбоцитах и его высвобождения в процессе агрегации).

**Результаты и обсуждение**

Ранние клинические признаки гемофилии отмечены нами у 20 новорожденных (табл. 1).

Наиболее частыми ранними клиническими проявлениями микроциркуляторной кровоточивости были пупочное кровотечение, кровоточивость из мест инъекций, петехии и экхимозы, в одном случае – носовое кровотечение. У одного новорожденного не отмечалось признаков кровоточивости (мать достоверный кондуктор гемофилии), гемофилия А установлена у этого ребенка в первые дни жизни.

При исследовании системы гемостаза у новорожденных, больных гемофилией А АПТВ было удлинено от 68 до 126 с, у больных гемофилией В от 72 до 115 с, протромбиновое время было нормальным.

Наряду с гипокоагуляцией у этих больных выявлены нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ –  $40,9 \pm 5,1\%$  ( $\kappa$ - $52,4 \pm 5,0\%$ ). При индукции коллагеном агрегация тромбоцитов также была снижена –  $39,4 \pm 7,5\%$ , при индукции адреналином агрегация была в пределах нормы и составляла  $56,7 \pm 5,8\%$ , по сравнению с детьми старшего возраста.

При анализе агрегатограмм у двух новорожденных отмечалось снижение II волны агрегации, что указывает на наличие тромбоцитопатии с нарушением высвобождения. У 4 больных – равномерно сниженная кривая, что подтверждает наличие тромбоцитопатии накопления, у 2 детей агрегатограммы нормальные.

Уровень серотонина определен у 8 новорожденных детей. У детей было выявлено низкое содержание исходного уровня серотонина  $0,40 \pm 0,1$  мкг на  $10^9$  тромбоцитов по сравнению с детьми более старшего возраста ( $0,92 \pm 0,06$ ). У 4 детей отмечалось снижение высвобождения серотонина после индукции коллагеном ( $0,32 - 0,37$  мкг на  $10^9$  тромбоцитов), у 4 детей выявлено нарушение накопления серотонина тромбоцитами при индукции АДФ и адреналином, что подтверждает характер агрегационной кривой.

Таким образом, у больных гемофилией отмечались нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде тромбоцитопатий с нарушением высвобождения и накопления серотонина. Выявленные тромбоцитопатии являлись маркерами дисплазии соединительной ткани.

С целью ранней диагностики гемофилии нами разработана этапная последовательность проведения исследований, результаты которых необходимы для оказания адекватной и эффективной коррекции системы гемостаза у таких больных.

1-й этап – необходимо использовать регистр больных с наследственной формой гемофилии, регистр достоверных кондукторов заболевания (матери и дочери гемофиликов), а также выявленных с помощью ДНК-диагностики больных среди вероятных кондукторов. Планирование беременности, определение пола плода и выявление с помощью ДНК-диагностики больных гемофилией и кондукторов этого заболевания позволит обеспечить рождение здоровых детей в семьях, которые имеют эту патологию.

2-й этап – при рождении больного гемофилией, форма и тяжесть заболевания, после анализа родословной может быть уже установлена, так как дефицит факторов у больных родственников один и тот же. О предстоящем рождении ребенка предупреждаются акушеры (проводятся щадящие роды), а врач гематолог готовится оказать новорожденному помощь в случаях рождения ребенка с кровоизлиянием в мозг или другими проявлениями кровоточивости.

3-й этап – если пренатальная диагностика не проводилась, то при наследственной и спорадической формах диагноз гемофилии А у новорожденных устанавливается при наличии клинических проявлений заболевания с помощью АПТВ и количественного определения уровня VIII фактора. Гемофилии В – при наличии клиники с помощью АПТВ, определения количества IX фактора в динамике до 3–4 недель и позже.

4-й этап – при наличии микроциркуляторной кровоточивости, клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у матери, необходимо проводить подсчет количества тромбоцитов, определение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, установить форму тромбоцитопатии. Важно осуществлять коррекцию не только коагуляционного, но и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

## Выводы

1. С целью проведения ранней диагностики гемофилии и профилактики эпизодов кровоточивости у детей необходим анализ генеалогического анамнеза и проведение поэтапного исследования системы гемостаза.
2. У новорожденных детей и детей раннего возраста помимо посттравматической кровоточивости выявлены признаки спонтанной кровоточивости, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
3. У новорожденных больных гемофилией выявлены снижение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов с нарушением высвобождения и накопления серотонина в тромбоцитах, характерные для дизагрегационных тромбоцитопатий.
4. Наряду с проведением заместительной терапии препаратами плазменных (очищенных) или рекомбинантных факторами необходима коррекция выявленных нарушений микроциркуляторного звена системы гемостаза.

## Литература

1. Федоров А.В. Основные механизмы кровоточивости при геморрагических заболеваниях у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1981. – 32 с.
2. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. – М., 1993. – 171 с.
3. Chalmers E.A. Haemophilia and the newborn // Blood Rev. – 2004. – Vol.18. – P. 85–92.
4. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia // Brit. J. Haematol. – 2001. – Vol.112. – P. 264–274.
5. Hamilton M., French W., Rhymes N., Collins P. Liver haemorrhage in haemophilia a case report and review of the literature. Haemophilia. – 2006. – Vol.12. – P. 441–443.
6. Пшеничная К.И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 2002. – 54 с.
7. Чистякова В.Ю. Гемостазиологический кагмнез: клинико-лабораторные характеристики у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в перинатальном периоде : автореф. дисс. ... кан. мед. наук. – СПб., 2006. – 23 с.
8. Kulkarni R., Lusher J.M. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborn with haemophilia: a review of the literature // J. Pediatr. Haematol. Oncol. – 1999. – Vol. 21. – P. 289–295.
9. Chalmers E.A., Williams M.D., Richards M. et al. Management of neonates with inherited bleeding disorders – a survey of current UK practice // Haemophilia. – 2005. – Vol. 11. – P. 186–187.
10. Lee C.A., Chi C., Pavord S.R. et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization // Haemophilia. – 2006. – Vol.12. – P. 307.
11. Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to hemostatic problems during childhood // Seminar in trombosis and hemostasis. – 1995. – Vol.21., №4. – P. 341–352.
12. Чупрова А.В. Система гемостаза и ее нарушения у новорожденных (функционально-структурные особенности, методы диагностики и контролируемой терапии) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1994. – 35 с.
13. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Барнаул, 1998. – 29 с.
14. Born G. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal // Nature. – 1962. – Vol.194. – P. 927–29.
15. Оксенкруг Г. Ф. Модифицированный метод флюорометрического определения серотонина в тромбоцитах // Вопросы медицинской химии. – 1973. – №3. – С. 328–330.
16. Трубников П. Н. Геморрагический синдром при наследственных тромбоцитопатиях у детей: возможности контроля и неинвазивного прогнозирования : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1998. – 24 с.

Поступила 11.01.2010