

ПРЕДИКТОРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет¹»,
УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска²

Гемокоагуляционные расстройства являются одной из актуальнейших проблем в педиатрии. Важность заявленной тематики обусловлена потенциальным риском развития жизнеугрожающих состояний в связи с возможными нарушениями функций жизненно важных органов, тяжелой гипоксией, явившихся следствием массивной кровопотери. Случаи же внутримозговых кровоизлияний дают высокий уровень летальности и инвалидизации в раннем детском возрасте. Обоснованное беспокойство клиницистов вызывают геморрагические расстройства у детей, рожденных от женщин с диагностированной наследственной тромбофилией, по причине которой последние получали в течение настоящей беременности низкомолекулярные гепарины (фрагмин). Нами проанализирован пре- и гравидарный анамнез матерей детей, у которых развилась ранняя, классическая либо поздняя геморрагическая болезнь новорожденных, выделены факторы, ставшие провокационными для ее развития. Предикторами геморрагических нарушений у детей явилась инфекционная патология беременной, гипоксия плода, тиреоидная патология будущей мамы, возраст женщины, антитромботическая терапия беременной.

Ключевые слова: геморрагическая болезнь новорожденных, наследственная тромбофилия, витамин К.

I. A. Loginova, K. V. Kovaleva, I. V. Lakizo, A. B. Sushchevski

PREDICTORS OF HEMORRHAGIC NEONATAL DISEASE

Hemocoagulation disorders are one of the most actual problems in pediatrics. The importance of the stated subject is connected with the potential risk of development of life-threatening conditions what can cause change of the functions of vital organs, severe hypoxia, caused by massive blood loss. Cases of intracranial hemorrhages lead to a high level of mortality and disability in early childhood. Hemorrhagic disorders of children, borned by women with diagnosed hereditary thrombophilia, who received low-molecular weight heparins (fragmin) during this pregnancy, cases reasonable concern of clinicians. We analyzed the pre- and cognitive anamnesis of the mothers of children with early, classic or late hemorrhagic neonatal disease of newborns. Now is identified factors that have provoked its development. Predictors of hemorrhagic disorders of children were infectious pathology of the pregnant woman, fetal hypoxia, thyroid pathology of expectant mother, the age of woman, antithrombotic therapy of pregnant woman.

Key words: hemorrhagic neonatal disease of newborns, hereditary thrombophilia, vitamin K.

Геморрагические расстройства у новорожденных могут быть обусловлены не только нарушениями сугубо факторов гемостаза, но и гиповитаминозами, другими пищевыми дефицитами матери, ее лекарственной терапией, соматической и акушерской патологией, родовым травматизмом, гипоксией плода и асфиксией при рождении, перинатальной инфекционной и неинфекционной патологией ребенка.

Традиционно основным первичным геморрагическим расстройством считают геморрагическую болезнь новорожденного. Заболевание представляет собой витамин К-дефицитный геморрагический синдром и развивается у 0,25–1,5% новорожденных, преимущественно при отсутствии профилактики витамином К. Исходя из того, что дефицит витамина К имеется у всех без исключения новорожденных, следует выделять в группу риска по геморрагическому синдрому младенцев, рожденных от женщин с гипострогениями; от женщин, страдающих заболеваниями, которые нарушают всасывание витамина К в кишечнике; а также получающих антикоагулянтную терапию во время беременности. Отягощающими факторами является внутриматочная гипоксия плода и рождение в асфиксии, родовая травма, энтеропатии новорожденных [3, 4].

Среди факторов, способствующих гиповитаминозу витамина К у новорожденных, на одном из первых мест стоит факт применения беременной женщиной антикоагулянтов непрямого действия (неодекумарин, варфарин и др.), которые хорошо проникают через плаценту [3, 6].

Антикоагулянты непрямого действия категорически противопоказаны в период беременности. В первом триместре эти противопоказания обусловлены тератогенностью препаратов (в 80% они вызывают внутриутробную гибель плода, в 20% – врожденные пороки развития (точечные хондроплазии, гипоплазии хрящей носа и нарушение структуры костей). При применении антикоагулянтов непрямого действия в более поздние сроки возникает риск кровотечений как у беременной, так и у плода (в частности, внутричерепные кровоизлияния). Эффект повышенной кровоточивости при назначении этой группы препаратов связан с ингибированием витамина К. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют витамин-К-зависимому карбоксилированию прокоагулянтов (фактора II (протромбин), фактора VII (проконвертин), фактора IX (антигемофильный глобулин В), фактора X (Стюарта-Прауэра)), тормозят синтез фибриногена. Как известно, только после карбоксилирования глутаминовой кислоты белки начинают функционировать. Кроме того, указанные выше препараты тормозят синтез противосвертывающих протеинов С и S [1, 2].

Таким образом, при медикаментозно опосредованной недостаточности витамина К не происходит карбоксилирование прокоагулянтов в гепатоцитах, в крови циркулируют функционально неактивные предшественники прокоагулянтов (акарбоксы – II, VII, IX, X-факторы – *proteins, induced by vitamin K absence – PIVKA*), **некоторые из которых (PIVKA II) к тому же являются антагонистами протромбина**. Следствием назначения беременной антикоагулянтов непрямого действия является кровоточивость у новорожденного, чаще в первые сутки жизни (ранняя форма геморрагической болезни) [1, 2, 5].

В последнее время в акушерско-гинекологической практике все чаще и чаще стали применяться антикоагу-

лянты прямого действия (гепарин и его производные – низкомолекулярные гепарины (НМГ)). Сама по себе беременность – это период повышенного риска тромботических осложнений. Это связано с гормональными изменениями, которые приводят к расслаблению гладкомышечной мускулатуры сосудов, застою крови, увеличению концентрации факторов коагуляции, снижению фибринолитической активности. Коагуляционный потенциал беременной возрастает также за счет увеличения количества фибриногена, усиления активности факторов, составляющих внутренний путь свертывания (VIII, IX, X, XI, XII) и факторов внешнего пути (II, V, VII, X). Частично эта гиперкоагуляционная направленность при беременности компенсируется протеинами С и S, антитромбином III, но в целом к концу беременности возникает состояние повышенной свертываемости крови, что рассматривается как физиологический защитный механизм, позволяющий женщине выносить и родить ребенка в срок. Однако, существует категория женщин с повышенным риском тромботических осложнений, зачастую генетически обусловленных (наследственная тромбофилия) [1, 5].

Показаниями к обследованию на предмет наследственной тромбофилии являются:

1. Наличие в анамнезе 2-х и более беременностей, которые привели к «замершей» беременности либо закончились «привычным выкидышем», преждевременными родами.

2. Наличие тяжелых осложнений в течении предыдущих беременностей (фето-плацентарная недостаточность (ФПН), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, HELLP синдром).

3. Наличие в семейном анамнезе тромботических осложнений в молодом возрасте до 40 лет (инфаркты, инсульты).

4. Несколько неудачных попыток ЭКО.

5. Наличие тромбоэмболических осложнений у самой женщины.

Базовый тромбофилический скрининг включает исследование: мутацию фактора V (**лейденская мутация**), мутацию гена протромбина, мутацию гена XIII фактора свертывания крови, мутацию гена ингибитора активации плазминогена, гена эндотелиальной синтетазы окиси азота, дефицит антитромбина III, уровень гомоцистеина, антикардиолипиновые антитела, дефицит протеинов С и S [1–3].

При наличии у женщины клинико-анамнестических данных в пользу тромбофилии и генетическом риске нарушения нормального течения беременности (по данным генетического паспорта) будущей маме назначаются антикоагулянты прямого действия (НМГ). Механизм их действия основан на сочетании торможения плазменных и тканевых факторов свертывания. Они угнетают процесс образования протромбиназы, блокируют тромбин и тормозят образование фибрина. С другой стороны, НМГ снижают активность плазменных факторов свертывания крови (IXa, Xa, XIa, XIIa) и калликреина. В присутствии антитромбина III НМГ связываются с белками плазмы и нейтрализуют факторы свертывания, разрушают фибрин и тормозят склеивание тромбоцитов, т. е. воздействуют на все фазы свертывания крови. Таким образом, достигается желаемый эффект предотвращения тромбообразования в сосудах плаценты, что и помогает избежать ФПН, снижает риск спонтанного аборта, позволяет женщине доносить

плод до доношенного срока. По данным литературы, риск тромбозов во время беременности у женщины с тромбоэмболической направленностью в анамнезе при приеме НМГ снижается в 6 раз [1, 2, 5].

Что же касается информации о проникновении гепарина и его аналогов через плаценту, то в фармакорецептурных справочниках разного года издания по этому поводу имеются некоторые разночтения.

«Не доказано проникновение НМГ через плаценту» (2008 г.).

«Гепарин обладает большой молекулярной массой и не проникает через плаценту» (2009 г.)

«Имеются ограниченные клинические данные о проникновении низкомолекулярных гепаринов через плаценту и накоплении в грудном молоке» (2010 г.).

«Нет убедительных данных в пользу проникновения НМГ через фето-плацентарный барьер» (2011 г.).

«Ни гепарин, ни НМГ не пересекают плаценту, соответственно, не имеют потенциальной возможности вызывать кровотечение или оказать тератогенное влияние на плод, хотя кровотечение в месте соединения плаценты с маткой возможно» (2012 г. А. В. Мурашко. Клиника акушерства и гинекологии ММА им. И. М. Сеченова).

«Гепарин плохо проникает через фето-плацентарный барьер» (2014 г.).

«Риск неблагоприятного воздействия фрагмина на свертывающую систему плода оценивается как низкий, однако полностью исключить возможность неблагоприятного влияния нельзя» (2016 г.).

Очевидно, что чем «моложе» литературный источник, тем авторы менее категоричны в отношении полной невозможности проникновения НМГ через плаценту.

Существует мнение, что полностью исключить возможность проникновения НМГ через фето-плацентарный барьер нельзя уже по той причине, что они низкомолекулярные (их молекулярная масса составляет от 4000 до 7000 дальтон), в то время как гепарин является крупномолекулярным (молекулярная масса гепарина составляет от 10 000 до 13 000 дальтон). Кроме того, НМГ обладают более продолжительной антитромботической активностью, чем гепарин, их биодоступность выше (90%), а у гепарина лишь 15–20%. НМГ имеют меньшую, чем гепарин, афинность к связыванию с белками плазмы, клетками эндотелия и макрофагами, что делает их более стойкими (их период биологической полужизни в 2 раза дольше, чем у гепарина). Вышеуказанные факторы отражают большую эффективность НМГ по сравнению с гепарином, но в то же время нельзя исключить возможность куммуляционного эффекта НМГ даже при незначительном проникновении через плаценту, особенно в поздние сроки беременности. А если учесть тот факт, что у женщин с тромбогенной направленностью гемостаза подразумевается возможность внутриматочной гипоксии, которая сама по себе повышает проницаемость фето-плацентарного барьера, то риск кровоточивости у детей от этих женщин высок.

Цель исследования: проанализировать течение беременности у матерей детей с геморрагической болезнью новорожденных с выделением факторов риска развития геморрагического синдрома. Оценить особенности постнатальной адаптации у детей, рожденных от матерей с наследственной тромбофилией.

Материал и методы

Предметом нашего наблюдения и исследования были 32 доношенных младенца, имевших клинико-лабораторные признаки ранней, классической или поздней геморрагической болезни новорожденных. В зависимости от сроков манифестации клинических проявлений геморрагического синдрома дети были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 10 новорожденных, геморрагические нарушения у которых возникли в течение 1-х суток жизни, и им был выставлен диагноз «ранняя геморрагическая болезнь новорожденных». Ко 2-й были отнесены 8 детей, клинические проявления геморрагического синдрома у которых возникли на 2–5-е сутки жизни (классическая геморрагическая болезнь новорожденных). 3-я группа была представлена 14-ю новорожденными с манифестацией геморрагических нарушений на 1–2-м месяце жизни (но не в течение раннего неонатального периода), т. е. поздняя геморрагическая болезнь новорожденных. Набор материала проводился в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска (отделение анестезиологии и реанимации (с палатами реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей)) и в УЗ «3-я детская клиническая больница» г. Минска (инфекционные отделения новорожденных и недоношенных детей № 4, № 5).

Новорожденные 1-й группы родились от 10 матерей, средний возраст которых составил $28,5 \pm 0,86$ лет. При анализе прегравидарного анамнеза женщин выявлено, что у двух женщин (20%) зафиксирована миопия средней степени, две (20%) имели хронические неинфекционные заболевания ЖКТ (хронический гастрит), у одной женщины была мочекаменная болезнь, и одна будущая мама страдала первичным аутоиммунным тиреоидитом. Отягощение гравидарного анамнеза предыдущих беременностей зафиксировано у 2 женщин (20%) (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность). Трое из 10 детей 1-й группы родились от 1-й беременности, четверо – от 2-й, один – от 3-й и двое – от 4-й беременности. Течение настоящей беременности было осложнено: урогенитальной инфекцией у 7 женщин (70%), анемией беременных у 3 женщин (30%), причем, эти же 3 женщины имели и кольпит. Острые инфекционные заболевания (ОРИ, отит) в течение настоящей беременности зафиксированы у 6 женщин (60%), две женщины (20%) являлись носительницами генитального герпеса с эпизодами обострений в течение настоящей беременности. Антибактериальные препараты во время настоящей беременности получали 2 женщины. Угроза прерывания отмечалась в 2 случаях (20%), истмико-цервикальная недостаточность установлена у 2 женщин (акушерский пессарий), маловодие – в 1 случае, факт внутриматочной гипоксии установлен у 2 женщин (20%), токсикоз 1-й половины – у 1 женщины, гестационная тромбоцитопения – у 1 женщины. Из 10 детей 9 родились через естественные родовые пути (90%), 1 извлечен путем операции кесарева сечения. Осложнения родов отмечались у 3 женщин (30%): первичная слабость родовых сил у 2 женщин, в связи с чем применялся простин, обвитие пуповины вокруг шеи 1 раз – у 1 ребенка. Масса детей при рождении составила $3203 \pm 67,5$ граммов, рост $50,8 \pm 0,44$ см. Из 10 детей 1-й группы два ребенка родилось в асфиксии умеренной степени тяжести (20%) с оценкой по Апгар 6/7, 7/7 баллов. Дети этой группы были доношенными со средним сроком гестации $39,3 \pm 0,34$ недель.

Признаки геморрагических нарушений у детей 1-й группы проявились следующим образом: у 9 новорожденных (90%) – мелена и гематомезис, причем у 2 из них – срыгивания околоплодными водами с кровью (тест Апта – положительный во всех случаях, т. е. кровь ребенка), у одного малыша – кровоточивость из места инъекции. Время клинических проявлений геморража приходилось на первые часы жизни у 5 детей, у остальных новорожденных геморрагический синдром проявился во второй половине первых суток жизни. Данных в пользу внутриутробной инфекции, которая могла послужить причиной геморрагического синдрома, не было. Все новорожденные с первых суток жизни находились на лечении в отделении интенсивной терапии, а затем были переведены на второй этап выхаживания.

Средний возраст матерей детей 2-й группы составлял $24,25 \pm 1,91$ лет. Анализ прегравидарного анамнеза этих женщин позволил установить наличие тиреодной патологии у 3-х женщин (37,5%): гипотиреоз у 2 будущих мам (25%), диффузный токсический зоб – у одной; одна из женщин имела кисту яичника, две – эрозию шейки матки, и у одной женщины присутствовала миома больших размеров т.е. отягощение гинекологического анамнеза отмечалось у 50% женщин. У одной женщины выявлена микроаденома гипофиза, у одной – гипербилирубинемия во время беременности. Отягощение гравидарного анамнеза предыдущих беременностей выявлено у 3 женщин (37,5%): у одной из них – самопроизвольный выкидыш, 2 неразвивающиеся беременности у второй и неразвивающаяся беременность и рождение ребенка с врожденным пороком сердца еще у одной женщины. Трое детей родились от 1-й беременности, трое – от 2-й, один ребенок – от 3-й и один – от 4-й беременности. Течение настоящей беременности было осложнено наличием урогенитальной инфекции (кольпит) у 6 женщин (75%), у 3 из них (37,5%) зафиксирована анемия беременных. Острые респираторные инфекции имели во время беременности 3 женщины (37,5%). Угроза прерывания настоящей беременности зафиксирована у 2 женщин (25%), хроническая фетоплацентарная недостаточность и маловодие – у 1 женщины. Из 8 детей 2-й группы 7 родились через естественные родовые пути (87,5%) и 1 ребенок – путем операции кесарева сечения. Осложнения родов отмечались у 4 женщин (50%): преждевременное излитие околоплодных вод (1 случай), обвитие пуповины вокруг шеи (1 случай), зеленые околоплодные воды (1 случай), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (1 случай). Масса детей при рождении составила $3395 \pm 100,29$ граммов, рост $51,63 \pm 0,61$ см. Из 8 детей этой группы 1 ребенок родился в асфиксии умеренной степени тяжести (оценка по Апгар 6/7 баллов). Новорожденные этой группы были доношенными со средним сроком гестации $38,44 \pm 0,33$ недель.

Признаки клинических проявлений геморрагических нарушений у детей 2-й группы проявились на 2-е сутки жизни у 6 детей (75%) и у 2 новорожденных соответственно на 3-е и 4-е сутки жизни. Источник кровоточивости был следующим: у 6 новорожденных (75%) – мелена и гематомезис (у одного в сочетании с носовым кровотечением), (тест Апта – положительный во всех случаях, т. е. кровь ребенка), у одного (12,5%) – субарахноидальное кровоизлияние и у одного малыша (12,5%) – кровоточивость из мест инъекций. 6 новорожденных до момента появления геморрагического синдрома находились на совместном пребывании, а при первых клинических признаках геморража были переведены и получали лечение в отделении интенсивной терапии, а двое детей 2-й группы сразу находились на посту интенсивной терапии по причине наличия неврологической симптоматики, а затем (при клиническом и лабораторном ухудшении) лечились в отделении интенсивной терапии. Клинико-лабораторных тестов в пользу инфекционного процесса у детей этой группы не было. Перевод на второй этап выхаживания последовал после стабилизации состояния детей.

Показатели коагулограммы у детей разных групп представлены в таблице (забор крови произведен на пике клинических проявлений кровоточивости, т. е. на 1-е сутки жизни у новорожденных 1-й группы, на 2–3-и – у детей 2-й группы, в день поступления в стационар – у младенцев 3-й группы). Как следует из таблицы 1, наиболее выраженные проявления в пользу гипокоагуляции имели новорожденные 2-й группы.

Лечение новорожденных 1-й и 2-й групп включало профилактическое введение витамина К1 при рождении, а затем, при геморрагических проявлениях, тот же препарат назначался в лечебной дозе; параллельно вводился этамзилат натрия, проводилось выпаивание 5% аминокaproновой кислотой с тромбином. Учитывая признаки гипокоагуляции лабораторно, вводилась свежемороженая плазма.

Следующая наблюдаемая нами группа детей (3-я) была представлена 14 младенцами, поступившими в отделение новорожденных УЗ «3-я детская клиническая больница» г. Минска в возрасте от 18 суток до 1,5 месяцев с признаками кровоточивости из ЖКТ (срыгивания с примесью крови, наличие крови в стуле). Пятеро новорожденных этой группы родились от женщин в возрасте $25,68 \pm 2,32$ лет, не имевших риска тромботических осложнений (подгруппа 3А), а 9 детей этой группы (подгруппа 3В) были рождены от женщин в возрасте $32,46 \pm 1,27$ лет с диагностированной наследственной тромбофилией, по причине которой они получали на протяжении всей беременности фрагмин подкожно в дозе 2500 ЕД. При анализе прегравидарного и гравидарного анамнеза матерей детей подгруппы 3А выявлено наличие тиреодной патологии у одной женщины, хронического гастрита – у двух, случаи

Таблица. Параметры гемостаза у новорожденных с ранней, классической и поздней геморрагической болезнью (на пике геморрагических проявлений)

Группы	АЧТВ, с	ПТВ, с	ПТИ	МНО	фибриноген
1	$48,41 \pm 6,94$	$19,71 \pm 2,3$	$0,65 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,27$	$2,33 \pm 0,17$
2	$71,91 \pm 9,23$	$25,33 \pm 3,72$	$0,67 \pm 0,05$	$1,99 \pm 0,34$	$1,94 \pm 0,33$
3А	$38,41 \pm 4,32$	$14,7 \pm 2,11$	$0,84 \pm 0,12$	$1,3 \pm 0,08$	$2,4 \pm 0,22$
3В	$36,19 \pm 5,71$	$16,75 \pm 1,37$	$0,79 \pm 0,08$	$1,4 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,17$

кольпита, острых респираторных инфекций у 2 женщин; фетоплацентарная недостаточность диагностирована у 4 из 5 женщин (80%). Осложнений родов у подгруппе 3А не отмечено, все дети родились без асфиксии. У каждой женщины, родившей ребенка, отнесенного нами к подгруппе 3В, в анамнезе были предыдущие беременности, закончившиеся либо спонтанным прерыванием в раннем сроке, либо «замиранием» в сроке 9–12 недель. Из 9 детей 5 были рождены от 3-й беременности (2 предыдущие закончились самопроизвольным выкидышем), 2 детей – от 4-й беременности (3 предыдущих закончились либо самопроизвольным выкидышем, либо «замерли»), 2 детей были рождены от 4-й беременности (у их матерей первые роды закончились рождением здоровых детей, а 2 последующие беременности «замерли», что и послужило поводом к обследованию на предмет наследственной тромбофилии).

Обследование матерей детей подгруппы В проводилось в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» в Центре ДНК-биотехнологий, в лаборатории генетики человека.

При анализе генетических паспортов женщин выявлены следующие гены, связанные с нарушением нормального течения беременности: у 4 женщин обнаружена лейденская мутация (ген V фактора свертывания крови); у 2 женщин выявлен неблагоприятный аллель гена XIII, а также неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена); у 2 женщин зафиксирован повышенный уровень гомоцистеина, у 1 женщины обнаружен и ген V фактора свертывания крови, и ген XIII фактора, и ген ингибитора активатора плазминогена PAI I.

Как известно, наличие лейденской мутации повышает вероятность невынашивания беременности на ранних сроках в 3 раза, вызывает синдром задержки роста плода, поздний гестоз, ФПН. У лиц – носителей аллеля гена XII в 51% случаев зафиксировано привычное невынашивание беременности. Неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена) повышает риск привычного невынашивания беременности, увеличивает риск тяжелого гестоза в 2–4 раза, а также риск внутриутробной гипотрофии и гибели плода.

Нами проанализирован гравидарный анамнез матерей обследованных детей 3В группы. При анализе обменных карт выявлено, что острые респираторные инфекции имели во время настоящей беременности 3 женщины (33,33%), тиреоидная патология выявлена у 4 (44,44%) из 7-ми женщин, ФПН диагностирована у 6 из 9 женщин (66,66%). Роды у всех, кроме 1 женщины, протекали через естественные родовые пути, указаний на травматическое извлечение плода не было. Все дети родились без асфиксии в сроке $38,5 \pm 0,31$ недель – беременности с массой $2980 \pm 36,67$ граммов, ростом $49,45 \pm 0,53$ см. Все новорожденные, за исключением ребенка, появившегося на свет путем операции планового кесарева сечения (по показаниям матери) с 1-х суток находились на совместном пребывании. При рождении детям была определена группа риска по геморрагическому синдрому, в связи с чем на 1-е сутки им был введен витамин К3 в дозе 1 мг/кг внутримышечно. Течение раннего неонатального периода у всех новорожденных не имело каких-либо отклонений, и на 4–5-е сутки они были выписаны на амбулаторный этап с группой здоровья 2, группой риска по геморрагическому синдрому.

Как уже было указано выше, дети поступили в стационар с признаками мелены или гематомезиса. Клинический диагноз: Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного. Вскармливание у всех детей подгруппы 3А было естественным, у 5-ти новорожденных подгруппы 3В – естественным, у 4-х – смешанным. Указаний на синдром заглоченной крови не было. Убедительных признаков инфекционного процесса не было зафиксировано ни у одного ребенка этой группы. На фоне проводимой терапии (внутримышечное введение витамина К1 0,1мл в день поступления, затем повторное введение в той же дозе на 3-й и 7-й день; проведен курс этамзилата натрия 10 мг/кг внутрь 7 дней; выпаивание 5% аминокaproновой кислотой с тромбином; биопрепараты) признаки геморрагического синдрома купировались на 4–10-е сутки от начала заболевания. Все дети были выписаны домой на 8–14-е сутки от момента поступления в стационар в удовлетворительном состоянии. Для предупреждения рецидивов заболевания им был рекомендован амбулаторный курс масляного раствора комбинированного поливитаминного препарата, включающий витамин К (Kid-vitum) в течение месяца. Катамнестические данные младенцев 3 группы в возрасте 4–6 месяцев установили отсутствие повторных эпизодов кровоточивости.

При статистической обработке полученных результатов обследования (STATISTIKA 10,0; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$) нами было установлено, что инфекционный процесс достоверно чаще зафиксирован у матерей детей 1-й и 2-й групп, нежели 3-й ($p < 0,05$), в то время как гипоксическая компонента достоверно чаще имела место у будущих мам новорожденных 3-й группы. Матери малышей 3-й группы были достоверно старше, чем матери детей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). Тиреоидная патология одинаково часто присутствовала у женщин всех групп. Осложнения родов чаще встречались у матерей новорожденных 2-й группы, чем 1-й и 3-й ($p < 0,05$). Клинические признаки геморрагического синдрома были практически идентичными у детей разных групп (мелена, гематомезис), однако наиболее выраженный гипокоагуляционный синдром проявился субарахноидальным кровоизлиянием.

Стратегия назначения витамина К в разных странах

В России, согласно стандартам ВОЗ, профилактическое введение витамина К проводится всем новорожденным сразу после рождения (К1 менадион (конакион или витакон) в дозе 1 мг доношенным или 0,5 мг недоношенным детям внутримышечно в переднелатеральную поверхность верхней трети бедра; при наличии венозного доступа препарат можно ввести внутривенно в той же дозировке. После введения в клиническую практику парентерального назначения витамина К частота геморрагической болезни в РФ резко снизилась – до 0,01%. В США с 1960 года витамин К вводят в дозе 1 мг всем новорожденным (рекомендации Американской Академии педиатрии). При наличии высокого риска геморрагического синдрома витамин К вводят в той же дозировке на 3-й, 7-й и 28-й день жизни (на амбулаторном этапе энтерально).

В РБ витамин К3 вводится новорожденным высокого риска геморрагического синдрома в дозе 1 мг/кг на 1-е сутки жизни.

Выводы

1. Предикторами геморрагической болезни новорожденных являются (расположены в порядке значимости): инфекции беременной, фето-плацентарная недостаточность, тиреоидная патология, осложнения родов. Инфекционный агент, возможно, вызывает более ранние гипокоагуляционные изменения, гипоксия же, в свою очередь, делает их несколько отсроченными во времени.

2. Вопрос об абсолютной непроницаемости фето-плацентарного барьера для НМГ является дискуссионным. Если допустить даже незначительное проникновение НМГ через плаценту и воздействие на систему гемостаза плода, то возможно изменение всех фаз свертывания плодовой крови.

3. Детей, рожденных от женщин с диагностированной наследственной тромбофилией, получавших во время беременности НМГ, следует отнести к группе высокого риска развития геморрагического синдрома с возможной его реализацией в течение 1-го полугодия жизни.

4. Исходя из предложенной группы риска, является целесообразным внутримышечное или внутривенное введение этим детям витамина К1 сразу после рождения в дозе 1 мг доношенным, 0,5 мг недоношенным, а также на 3-и сутки жизни, а затем курсовое назначение энтерального комплексного поливитаминного препарата, вклю-

Оригинальные научные публикации □

чающего витамин К. Ангиопротекторный эффект следует обеспечить назначением 12,5% этамзилата натрия в дозе 12,5 мг/кг (0,1 мл = 12,5 мг) внутримышечно или при наличии венозного доступа внутривенно курсом 5 дней.

5. Вопрос о назначении всем без исключения новорожденным витамина К на 1-е сутки жизни остается открытым.

Литература

1. *Верткий, А. Л., Ткачева, О. Н., Гальперин, В. А.* Профилактика тромбозов и особенности антикоагулянтной терапии у беременных / А. Л. Верткий [и др.] // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 6.
2. *Мурашко, А. В.* Антикоагулянтная терапия при беременности / А. В. Мурашко // Трудный пациент. – 2009. – № 1. – С. 21–27.
3. *Неонатология: национальное руководство* / под ред. Н. Н. Володина. – М., 2007.
4. *Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т.* / Н. П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. – 768 с.
5. *Visser, J.* Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOx: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost* 2011; 105(2): 295–301.
6. *John p. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark.* Manual of neonatal care; 2012; 538–545.