

А.Е. Ерекешов, А.А. Разумов, В.Д. Кузьмин, У.Е. Асилбеков, Х.Б. Кульманов, С.А. Разумов

ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЗДНЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

АО «Медицинский университет Астана»,
ГККП «Городская детская больница № 2» г. Астана

For the 2011 year in Astana the rate of intracranial complications of late hemorrhagic diseases at the infants amounted 215 cases per 100,000 infants - 41 per 19,000 newborns. During the period from 2006 to 2011 at municipal children's hospital in Astana were treated 106 patients with a variety of intracranial hemorrhages in the setting of vitamin-K dependent hemorrhagic syndrome. The boys were 80 (76%), at the age of 30-40 days were 72 children (68%), 40-60 days - 34 patients (32%). 80 patients were operated (75.4%). The structure of intracranial hemorrhages comprises: intracerebral hematoma 52 (65%), subdural hemorrhage 24 (30%), intraventricular hemorrhage 4 (5%). Fatal outcome was in 20 children (18.8%), surgical mortality - 5 (4.7%). Neurological deficits were not found by follow-up study in 37 survived cases (43%). In 57% (49) of patients developed permanent neurological disorders. The late hemorrhagic diseases of the infants - complicated with a high percentage of intracranial complications in children at the age 4-10 weeks (215 cases per 100 thousand newborns), which is entirely preventable by universal prevention. In this regard, is necessary to organize and restoration preventive measures of hemorrhagic disease of the newborns.

Key words: late hemorrhagic illness, hemorrhagic stroke, newborns, prophylaxis, outcomes

Актуальность и история вопроса

В 1943 году американским ученым Dam и Doisy присвоена Нобелевская премия за открытие причины геморрагической болезни новорожденных (дефицит витамина К). С тех пор геморрагическая болезнь новорожденного (HDN), стала называться VKDB (vitamin K deficiency bleeding - витамин К дефицита кровотечение) [1, 2, 3]. Профилактика дефицита витамина К новорожденным рекомендована американской Академией Педиатрии с 1961 года [4, 5] и обязательна в Соединенных Штатах и других развитых странах (Израиль, Германия, Великобритания, Япония). Также обязательной профилактика дефицита витамина К была и на постсоветском пространстве, чем удалось снизить частоту поздней геморрагической болезни новорожденных в СССР до 0,5-1 случая на 100000 новорожденных [6, 7]. Несмотря на его широкое и успешное применение, профилактика дефицита витамина К для новорожденных не была принята главными международными организациями здравоохранения, такими как ВОЗ, ЮНИСЕФ и другими агентствами по оказанию помощи, которыми руководствуется Республика Казахстан на современном этапе [2, 8]. Так, частота поздней геморрагической болезни (4-8 нед.) в развитых странах (Япония, США, Великобритания, Германия, Израиль) составляет 1,5-3,3 на 100000 новорожденных [4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. В странах, где профилактика не проводится, например Индия (роды на дому до 60 %), Вьетнам составляет 130-150 случаев на 100000 новорожденных [17, 18, 19, 20, 21]. К сожалению, в период реформирования и оптимизации здравоохранения в Казахстане профилактика геморрагического синдрома у новорожденных

практически полностью прекращена, что увеличило количество интракраниальных осложнений у детей раннего возраста. Так, например, в Астане, за истекший 2011 год, в нашу клинику поступил 41 ребенок в возрасте от 4-х до 10 недель, в расчете на 19000 новорожденных в 2011 году частота составила 215 случаев на 100000 родившихся. Следует отметить, что частота увеличивается с каждым годом в среднем на 10-13 процентов. С июня 2011 года викасол (препарат для профилактики витамин К геморрагического синдрома) не зарегистрирован в Республике Казахстан - в этих условиях можно говорить о полном отсутствии профилактики дефицита витамина К у новорожденных на уровне родильных домов, что повлечет за собой дальнейшее увеличение внутричерепных кровоизлияний у детей раннего возраста. Таким образом, актуальность рассматриваемой темы обусловлена нарастающей частотой интракраниальных осложнений поздней геморрагической болезни новорожденных, которые проявляются высокой инвалидизацией (более 50 %) и летальностью (15-20 %) пациентов [22, 23]. Инсульт входит в первые 10 причин смерти у детей [24, 25].

Материал и методы

Мы наблюдали пациентов, у которых развились внутричерепные кровоизлияния в возрасте 4-10 недель жизни, на фоне витамин-К зависимого геморрагического синдрома. За период с 2006 по 2011 гг. в городской детской больнице № 2 г. Астана находились на лечении 106 пациентов с различными внутричерепными кровоизлияниями на фоне витамин-К зави-

симого геморрагического синдрома. Связь геморрагии с дефицитом витамина К подтверждалась повышением активированного парциального тромбинового времени и резким снижением протромбинового индекса, а также положительным эффектом от однократного введения викасола.

Обычно диагноз считается подтвержденным, если после введения витамина К уровень протромбина увеличивается в течение нескольких часов, а кровотечение прекращается через 3—6 часов. Все пациенты прошли специализированное гематологическое обследование и заболеваний системы крови выявлено не было.

Перинатальный анамнез у 74 (70 %) пациентов был отягощен внутриутробной инфекцией, гипоксически-ишемической энцефалопатией. Следует отметить, что все дети были доношенными и находились исключительно на грудном вскармливании. По литературным данным в молозиве и женском молоке витамина К содержится в среднем 2 мкг/л, тогда как в коровьем - 10 мкг/л, в адаптированных молочных смесях 50 мкг/л, вследствие этого женское молоко не может обеспечить потребности новорожденного в витамине К, необходим его кишечный синтез микрофлорой [7]. В этой связи нами сделан вывод, что у части детей, находящихся на грудном вскармливании при возникновении расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта связанного с нарушением функции гепатобиллиарной системы, возникающей вследствие внутриутробной инфекции, существует высокий риск реализации поздней геморрагической болезни. Учитывая это, считаем одним из факторов риска развития геморрагической болезни исключительно грудное вскармливание, т.к. при смешанном или искусственном вскармливании дефицит витамина К компенсируется за счет его высокого содержания в адаптированных молочных смесях.

Из 106 пациентов мальчиков было 80 (76 %), в возрасте 30-40 дней было 72 - 68 процентов, 40-60 дней – 34 пациента (32 %).

Симптоматика развивалась остро от нескольких часов до суток. Развитию геморрагического синдрома предшествовали диспепсические явления (расстройства стула, вздутие живота). У пациентов появлялись признаки геморрагического синдрома: кровоподтеки на коже от незначительного давления, петехиальная сыпь на твердом небе, длительное кровотечение из мест инъекций.

Наряду с этим, при наличии внутричерепного кровоизлияния развивались явления внутричерепной гипертензии: нарушения сознания, плач, судороги тонико-клонического

характера, срыгивания, рвота, напряжение большого родничка и расхождение швов черепа. Через короткий промежуток времени присоединялись симптомы дислокации головного мозга: тахикардия, которая сменялась брадикардией, анизокория, нарушение дыхания. В случае поздней диагностики внутричерепной геморрагии нарушение сознания прогрессировало до комы III степени в течение первых суток.

В клинической картине частота симптомов была следующая: бледность кожных покровов у 92 %, кровоточивость из мест инъекций у 76 %, нарушение уровня сознания у 84 %, снижение уровня гемоглобина ниже 70 г/л у 75 %, у 35,7 % были обнаружены подкожные гематомы (чаще нижних конечностей – в 76 % случаев), напряжение большого родничка было у всех пациентов различной степени. Беспокойство присутствовало у всех детей (вплоть до мозгового крика), судорогами заболевание проявлялось в 50 (47 %) случаев. Следует отметить, что клинические симптомы напрямую зависели от давности заболевания. В первые сутки заболевания поступило 25 (24 %) детей, на 2-4 сутки – 59 (56 %), свыше 5 дней 21 (20 %) пациентов.

Учитывая высокий процент поздней диагностики, при характерной клинической картине нельзя не отметить и трудность постановки диагноза на ранних стадиях. При анализе ошибок диагностики, которые имели место в 18 случаях на различных уровнях (врачи скорой помощи и приемного покоя многопрофильной и инфекционной детской больницы) в 85 % (15 случаев) выставлялся диагноз кишечная колика, что указывает на один из ранних симптомов заболевания – диспепсические явления, нарушение стула связанного с дисфункцией биллиарной системы, приводящее к нарушению синтеза витамина К в желудочно-кишечном тракте [18].

Все больные были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Применялся алгоритм обследования, сформированный на собственном опыте:

- Лабораторные данные – ОАК (в 85 % снижение гемоглобина ниже 70 г/л), биохимический анализ крови, уровень биллирубина, печеночные пробы повышены в 90 % случаев, коагулограмма – в 100 % случаев характерно снижение протромбинового индекса до 50 % и ниже, снижение уровня фибриногена, исследование сыворотки крови на внутриутробные инфекции методом ИФА и ПЦР, гематологические исследования крови. При исключении внутричерепной гематомы и купировании отека головного

мозга проводилась люмбальная пункция и исследование ликвора.

- Инструментальные обследования – нейросонография головного мозга (через родничок и транскраниальная), при возможности транспортировки КТ или МРТ головного мозга, исследование глазного дна.
- Консультация следующих специалистов – нейрохирург, гематолог, инфекционист, хирург, педиатр.

Медикаментозная терапия при поступлении в острый период была направлена на восстановление гемостаза, коррекцию анемии, поддержание перфузии мозга и купирование отека головного мозга. С гемостатической целью применяли викасол и новосэвен, свежезамороженную плазму и переливание эритроцитарной массы. Параллельно проводили верификацию внутричерепных осложнений и решали вопрос о необходимости экстренного хирургического вмешательства. Операции выполняли на фоне переливания крови при относительной стабилизации коагулограммы.

Всего оперировано 80 больных (75,4 %). Структура внутричерепных кровоизлияний: внутримозговая гематома 52 (65 %), субдуральное кровоизлияние 24 (30 %), внутр-рижелудочковое кровоизлияние 4 (5 %).

Были выполнены следующие оперативные вмешательства: костно-пластическая трепанация черепа 76, имплантация наружного вентрикулярного дренажа 4.

Не оперировано 26 (24,6 %) пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями 14 (13,2 %) и небольшими по объему внутримозговыми и субдуральными кровоизлияниями в 12 случаях (11,3 %).

Летальный исход наступил у 20 детей (18,8 %), летальность после операции у 10 (12,4 %). Уровень летальности зависит от вида кровоизлияния (наибольшую летальность дают массивные субарахноидальные кровоизлияния) и давности заболевания (при декомпенсированном отеке головного мозга послеоперационный прогноз неблагоприятный).

У выживших детей в 37 случаях (43 %) при катamnестическом исследовании неврологического дефицита не обнаружено. В 57 % (49) случаях развились стойкие неврологические расстройства в виде задержки психомоторного развития, пирамидных симптомов и судорожного синдрома.

Проведен экономический подсчет стоимости лечения данной категории больных. Средняя стоимость первично поступившего больного составила 568481 ± 243450 тенге, а планового поступившего на реабилитацию пациента после перенесенного геморрагического инсульта 75859 ± 5232 тенге. За 2011 год нашей клиникой в общем затрачено на лечение и реабилитацию детей с интракраниальными осложнениями поздней геморрагической болезни более 25 млн. тенге. По нашим подсчетам профилактика геморрагического синдрома на уровне родильных домов препаратом викасол в Астане на 19000 новорожденных обойдется около 700 тыс. тенге при средней рыночной стоимости упаковки викасола (10 амп.) в 300 тенге. Цена вопроса не соизмерима не только в сумме, но и в последствиях.

Выводы

1. VKDB или поздняя геморрагическая болезнь новорожденных – дает высокий процент интракраниальных осложнений у детей в возрасте 4-10 недель (215 случаев на 100 тыс. новорожденных), которая полностью предотвратима универсальной профилактикой. В этой связи необходима организация и восстановление профилактических мер.

2. Внутричерепные кровоизлияния являются тяжелым осложнением витамин-К зависимого геморрагического синдрома у детей раннего возраста, требующим экстренной реанимационной и нейрохирургической помощи. При появлении симптоматики острой внутричерепной гипертензии у пациентов в возрасте от 1 до 2 мес., имеющих отягощенный перинатальный анамнез, необходимо исключить внутричерепное кровоизлияние;

3. Применение гемостатических препаратов (викасол, новосэвен) и гемотрансфузий дает быстрый положительный эффект по восстановлению функции свертывающей системы крови;

4. Дифференцированный подход и своевременное хирургическое лечение у большинства пациентов дает положительные результаты, несмотря на проведение операций при очень тяжелом общем состоянии пациента и нестабильном гемостазе.

5. Резидуальный неврологический дефицит отмечен при катamnестическом исследовании в основном у пациентов с первичным грубым повреждением паренхимы головного мозга и при поздней диагностике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loughnan P.M., McDougall P.N. Epidemiology of late onset haemorrhagic disease: a pooled data analysis. *J. Paediatr Child Health* 1993;29:177–81.
2. Pooni A. P., Singh D., Singh H., Jain B. K. Clinical profile of late hemorrhagic disease of the newborn in Punjab, India. *Journal of Tropical Pediatrics* 2002; 48: 312-313.
3. Tripp J., Cornelissen M., Loughnan P., et al. Suggested protocol for the reporting of prospective studies of vitamin K deficiency bleeding. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. *Vitamin K in infancy*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1994:395–401.
4. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:1001-3.
5. Kries R., Gobel U. Vitamin K prophylaxis and vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Acta Paediatr* 1992;81:655–7.
6. Ляпин А.П., Усанов Е.И. Постгеморрагическая гидроцефалия у недоношенных и новорожденных детей/ Первая Всероссийская конференция по детской нейрохирургии: сборник тезисов// под ред. Коновалова А.Н.-М., 2003.
7. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник. 5-е изд. В 2-х томах. Т. 2. – СПб: Питер, 2002. –736 с. – (Серия «Национальная медицинская библиотека»).
8. Danielsson N., Hoa D .P., Thang N. V., Vos T, P. M. Loughnan. Intracranial haemorrhage due to late onset vitamin K deficiency bleeding in Hanoi province, Vietnam. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89.
9. Aydinli N., Citak A., Caliskan M., Karabocuoglu M., Baysal S., Ozmen M. Vitamin K deficiency-late onset intracranial hemorrhage. *Eur J. Paediatr Neurol* 1998; 2:199-203.
10. Chaou W.T., Chou M.L., Eitzman D.V. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. *J Pediatr* 1984; 105:880-4.
11. Cornelissen M., von Kries R., Loughnan P., et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;156:126–30.
12. Chaou W.T., Chou M.L., Eitzman D.V. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. *J Pediatr* 1984;105:880–4.
13. Demiroren K, Yavuz H, Cam L. Intracranial Hemorrhage Due To Vitamin K Deficiency After The Newborn Period. *Pediatric Hematology and Oncology* 2004; 21:585-592.
14. Hanawa Y, et al. The second nation-wide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Eur J. Pediatr* 1988;147:472–7.
15. Misirloglu E.D., Aliefendioglu D., Bademci G., Baydar Z., Kose G., Cakmak F.N. Intracranial hemorrhage due to Vitamin K deficiency in infancy: Clinical and radiological findings. *J. Neurol. Sci.* 2009; 18: 18–25.
16. Sutor A.H., Von Kries R., Cornelissen EAM, McNinch A.W., Andrew M. Scientific and Standardization Committee Communications. Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999; 81:456–61.
17. Figueiredo RCP, Norton R.C., Lamounier J.A., Leão E. Doença hemorrágica do recém-nascido na forma tardia: descrição de casos. *J. Pediatr (Rio J)* 1998; 74:67-70.
18. Incecik F., Herguner M.O., Sangun O., Ozcan K., Yildizdas D., Altunbasak S. Intracranial haemorrhage related with late hemorrhagic disease of the newborn. *Erciyes Med. J.* 2007; 29: 31–4.
19. Jordan L.C., Hillis A.E. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol* 2007;36:73-80.
20. Loughnan P.M., McDougall P.N. Does intramuscular vitamin K1 act as an unintended depot preparation? *J. Paediatr Child Health* 1996; 32:251–4.
21. Solves P., Altes A., Ginovart G., Demestre J., Fontcuberta J. Late hemorrhagic disease of the newborn as a cause of intracerebral bleeding. *Ann Hematol* 1997; 75:65-66.
22. Suzuki K., Fukushima T., Megura K., et al. Intracranial hemorrhage in infant owing to vitamin K deficiency despite prophylaxis. *Child's Nerv. Syst.* 1999; 15:292–294.
23. Thorp J.A., Gaston L., Caspers D.R., Pal M.L. Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs* 1995; 49:376–87.
24. McNinch A., Tripp J. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ* 1991; 303:1105–9.
25. Manji K.P., Azzopardi D. Intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency following gastroenteritis in an infant. *J. Trop. Pediatr* 1999; 45:105-106.

ТҰЖЫРЫМ

Астана қаласында, өткен 2011 жыл барысында жаңа туылған сәбилердегі кеш геморрагиялық аурудың интракраниальдық асқынуы жиілігі 100000 сәбидің 215, 19000 туылған баланың 41 жағдайында кездескен.

2006 – 2011 жылдар аралығында № 2 қалалық балалар ауруханасында К витаминіне тәуелді геморрагиялық синдром негізінде әртүрлі бассүйекішілік қан кетулермен 106 науқас бала емдеуде болды. Аталған науқас балалардың 80 (76 %) ұл балалар, жасы 30-40 күндік сәбилер саны 72 (68 %) 40-60 күндік сәбилер саны – 34 (32 %) болды. Барлығы 80 науқас балаға операция жасалды (75,4 %). Бассүйекішілік қан кетулер құрылымы бойынша: миішілік гематома 52 (65 %), субдуральді қан кету 24 (30 %), қарыншаішілік қан кету 4 (5 %) жағдайда кездескен.

20 (18,8 %) бала шетінеді, ал операциядан кейінгі шетінеу саны 5 (4,7 %) болды. Аман қалған балаларды катамнестикалық зерттеу барысында 37 (43 %) жағдайда неврологиялық ақау табылған жоқ. 57 % (49) жағдайда тұрақты неврологиялық бұзылыстар дамуы байқалды.

Жаңа туған сәбилердің кеш геморрагиялық ауруы – жасы 4-10 апталық балаларда (100 мың жаңа туған сәбидің 215 жағдайында), әмбебап алдын алу шаралары арқылы толықтай алдын алуға болатын интракраниальдық асқынулардың жоғары пайызын береді. Осыған байланысты жаңа туған сәбилердегі геморрагиялық аурудың алдын алу шараларын ұйымдастыру және қалпына келтіру қажет.

Негізгі сөздер: кеш геморрагиялық ауру, геморрагиялық инсульт, жаңа туылған сәбилер, алдын алу шаралары, нәтижелері.

РЕЗЮМЕ

В Астане, за истекший 2011 год частота интракраниальных осложнений поздней геморрагической болезни новорожденных составила 215 случаев на 100000 новорожденных – 41 случай на 19000 родившихся.

За период с 2006 по 2011 гг. в городской детской больнице № 2 г. Астана находились на лечении 106 пациентов с различными внутримозговыми кровоизлияниями на фоне витамин-К зависимогo геморрагического синдрома. Мальчиков было 80 (76 %), в возрасте 30-40 дней было 72 ребенка (68 %) 40-60 дней – 34 пациента (32 %). Всего оперировано 80 больных (75,4 %). Структура внутримозговых кровоизлияний: внутримозговая гематома 52 (65 %), субдуральное кровоизлияние 24 (30 %), внутрижелудочковое кровоизлияние 4 (5 %).

Летальный исход наступил у 20 детей (18,8 %), летальность после операции у 5 (4,7 %).

У выживших детей в 37 случаях (43 %) при катамнестическом исследовании неврологического дефицита не обнаружено. В 57 % (49) случаях развились стойкие неврологические расстройства.

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных – дает высокий процент интракраниальных осложнений у детей в возрасте 4-10 недель (215 случаев на 100 тыс. новорожденных), которая полностью предотвратима универсальной профилактикой. В этой связи необходима организация и восстановление профилактических мер геморрагической болезни новорожденных.

Ключевые слова: поздняя геморрагическая болезнь, геморрагический инсульт, новорожденные, профилактика, исходы.