

ЛИТЕРАТУРА

1. Малаховский Ю.Е. // Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 83–87.
2. Таболин В.А., Володин Н.Н., Ильина И.Д. и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т. 39, № 3. – С. 16–19.
3. Шахгильдян В.И. // Новый мед. журнал. – 1997. – №2. – С. 2 – 6.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста. – М., 1999.
5. Ковалева Т.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей первого года жизни от матерей с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
6. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. – М., 1992.
7. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г. и др. // Вопр. практической педиатрии. – 2006. – № 3. – С. 30 – 34.
8. Сепиашвили Р.И. // 2-й Международный симпозиум «Реабилитация иммунной системы». – Цхалтубо, 1990. – С. 3 – 7.
9. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С.В. Рачинского и В.К. Таточенко. – М., 1987.
10. Петров Р.В. // Иммунология. – 1984. – №6. – С. 9 – 18.
11. Нестерова И.В., Шадрин С.А., Баюкина А.В. // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 42 – 46.
12. Кистенева Л.Б., Лаврухина Л.А., Моргунов К.В. и др. // Педиатрия. – 1998. – №2. – С. 22 – 26.
13. Ющук Н.Д., Змызгова А.В., Тугутова И.В. и др. // Сов. мед. – 1990. – №7. – С. 11 – 14.
14. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М., 1995.
15. Ющук Н.Д., Климова Е.А. // Рус. мед. журнал. – 2000. – Т. 8, № 17. – С. 672 – 678.
16. Феклисова Л.В., Шебекова В.М. // Педиатрия. – №6. – 2002. – С. 88 – 92.
17. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Россина А.Л. и др. // Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 23 – 27.
18. Малкова Е.М., Помогаева А.П., Кравец Е.Б. и др. // Педиатрия. – 2002. – №1. – С. 36 – 40.
19. Bogunewik K., Martin R., Martin D. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 95. – P. 133 – 135.

© Пшеничная К.И., Чистякова В.Ю., 2006

К.И. Пшеничная, В.Ю. Чистякова

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ (КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Кафедра педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии СПбГПМА

Изучен гемостазиологический катамнез 65 детей от 3 мес до 15 лет, перенесших внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) в периоде новорожденности. Группу контроля составили 137 детей 1–15 лет. Клинико-anamnestические данные фиксировали в специальной анкете. Обнаружена достоверно более высокая частота геморрагий в основной группе по сравнению с контролем: у 84,6% и 29,2% соответственно. Первые проявления кровоточивости у 44,6% детей основной группы выявлены еще в периоде новорожденности. Наиболее типичные сроки манифестации геморрагий – возраст 1–3 лет и 4–7 лет. Представлены характеристики и возрастная динамика отдельных симптомов. Зависимости между тяжестью перенесенного ВЧК и выраженностью последующих геморрагических проявлений, а также типом кровоточивости не выявлено. Впоследствии у 55 детей основной группы были получены лабораторные подтверждения дефекта в системе гемостаза.

Hemorrhagic syndrome was studied in the target group of 65 children aged 3 months to 15 years, who had had intracranial hemorrhages in neonatal period. The control set included 137 children from 1 to 15 y.o. All relevant data were recorded in a special questionnaire. Higher frequency of hemorrhages was reliably identified compared to the control set – in 84,6% and 29,2% of patients respectively.

First bleeding manifestations in 44,6% of children of the target group were found yet in neonatal period. The most typical age intervals for these manifestations are 1–3 and 4–7 years. The characteristics of particular symptoms and their variation with age are described. Severity of intracranial hemorrhage appeared to be non-influential on the concomitant hemorrhagic manifestations and bleeding type. Later, the laboratory tests confirmed the hemostatic defects in 55 patients.

Одной из основных причин поздней диагностики и неадекватной лечебной тактики наследственных гемостазиопатий у детей является не столько ограниченные возможности их лабораторной диагностики, сколько недооценка клинико-анамнестического комплекса, включающего анализ и динамику геморрагического синдрома, начиная с периода новорожденности. В многочисленных исследованиях показана этиологическая роль гемостазиологических нарушений в возникновении внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) у новорожденных [1–4]. Тем не менее, и в этих случаях окончательная диагностика гемостазиопатии происходит у старших детей или вообще за пределами детского возраста [5, 6]. Целью настоящего исследования явилось изучение гемостазиологического анамнеза у детей различных возрастных групп, перенесших ВЧК в периоде новорожденности, независимо от этиологических факторов.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись 65 детей (основная группа) в возрасте от 3 мес до 15 лет: 37 (56,9%) мальчиков и 28 (43,1%) девочек, перенесших в периоде новорожденности ВЧК: 50 из них родились доношенными, 15 – со сроками гестации 31–37 недель. Диагноз ВЧК всем детям был установлен в отделении патологии новорожденных детских городских больниц и родильных домов с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ головного мозга), диагноз субарахноидального кровоизлияния (САК) подтверждался исследованием спинномозговой жидкости. Контрольную группу составили 137 детей 1–15 лет, взятых случайной выборкой в поликлиниках С-Петербурга №№ 19, 34, 8 и городском Консультативно-диагностическом центре для детей. Наличие геморрагического эпизода – ВЧК – побудило проанализировать у детей основной группы признаки кровоточивости в последующих периодах жизни.

Характер перенесенных ВЧК представлен следующим образом: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени (ВЖКИ) – имели 12 детей (18,5%), II степени (ВЖКII) – 31 (47,8%), III степени (ВЖКIII) – 14 (21,5%); САК – 3 ребенка (4,6%), внутримозговые кровоизлияния – 1 (1,5%), смешанные (ВЖКII+САК) – 4 (6,1%). Наиболее часто встречались пациенты, имевшие ВЖК II и III степени.

Для выявления геморрагических гемостазиопатий в соответствии с существующими рекомендациями прежде всего устанавливали наличие геморрагического синдрома как такового, а затем определяли характер де-

фекта в системе гемостаза [7–9]. Лабораторные методы исследования включали в себя клинический анализ крови, выполненный на гематологическом анализаторе фирмы Hoffman La Roche (Франция) с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов; определение длительности кровотечения по Дьюку. Функциональную активность тромбоцитов определяли на автоматическом анализаторе функции тромбоцитов фирмы «Soler» с использованием агонистов агрегации: раствора АДФ в малой (10^{-6} моль/л) и в средней дозе ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л), суспензии коллагена и раствора ристомицина (1,5 мг/мл). Коагулологическое исследование, включающее в себя оценку 8 параметров, проводили на коагулометре Coag-A-Mate XM фирмы «Organon Technica». Определение антигена фактора Виллебранда выполняли на иммуноферментном анализаторе Microrider Hyperion (США).

Результаты и их обсуждение

По завершении полного лабораторного обследования наличие врожденных гемостазиопатий подтверждено у 48 (73,8%) детей. У 25 (52,1%) детей были выявлены нарушения, характерные для тромбоцитопатии высвобождения, у 17 (35,4%) человек была диагностирована болезнь Виллебранда тип 1; 4 (8,3%) ребенка имели тромбоцитопатию с нарушениями агрегации; один (2,1%) ребенок страдал гемофилией А, у одного (2,1%) ребенка после проведения дополнительного обследования выявлены маркеры тромбофилии.

При анализе семейного гемостазиологического анамнеза оказалось, что в 56 (86,1%) из 65 семей основной группы имелись родственники с проявлениями повышенной кровоточивости. На первом этапе диагностики проанализированы клинико-анамнестические данные, полученные с помощью специально разработанной анкеты-опросника [10,11]. При первичном осмотре и опросе у 55 (84,6%) из 65 детей основной группы выявлены жалобы на различные геморрагии, что было достоверно чаще, чем у детей контрольной группы: у 40 (29,2%) из 137 ($p < 0,001$). Наиболее частыми оказались жалобы на легкое появление синяков и носовые кровотечения или их сочетания. По поводу этих жалоб до настоящего времени обследование детей не проводилось (табл.1). По анамнестическим сведениям, полученным от родителей и из медицинской документации, оказалось, что в неонатальном периоде 29 (44,6%) из 65 детей имели другие проявления геморрагического синдрома, кроме ВЧК (табл.2). В группе контроля они обнаружены лишь у 9 (6,6%) из 137 детей ($p < 0,001$).

За пределами периода новорожденности в различных возрастных группах 55 (84,6%) из 65 детей имели симптомы повышенной кровоточивости (табл. 3), в контрольной группе – 40 из 137 ($p < 0,001$). Частота встречаемости различных геморрагических симптомов была достоверно выше в основной группе детей как в целом, по сравнению с группой контроля, так и по отдельным проявлениям. Кожные геморрагии характеризовались легким, неадекватным травме появлением экхимозов, длительным их угасанием, а также появлением петехий и положительным симптомом «щипка». Носовые кровотечения в основной группе, по сравнению с контрольной, чаще бывали спонтанными (у 92% и 55% соответственно, $p < 0,01$), тяжелыми и среднетяжелыми (66,7% и 10%, $p < 0,001$), продолжительными и рецидивирующими. Другие симптомы также отличались более высокой частотой у детей основной группы. Более редкими геморрагиями у детей основной группы были кровоточивость слизистых оболочек при эндоскопических исследованиях, примесь крови в стуле, рецидив ВЖК после приема эуфиллина, длительное кровотечение после взятия крови из пальца.

Таблица 1

Характер жалоб на геморрагические проявления при первичном осмотре у пациентов основной и контрольной групп

Характер жалоб	Основная группа n=65		Контрольная группа n=137	
	кол-во	%	кол-во	%
Синячковость	17	26,2	15	11,0*
Синячковость и носовые кровотечения	21	32,3	10	7,3**
Образование гематом	6	9,2	4	2,9
Носовые кровотечения	5	7,7	10	7,3
Прочие	2	3	1	0,7
Отсутствие жалоб	14	21,6	97	70,8**
Итого	65	100	137	100

* различия достоверны при сравнении основной группы и группы контроля ($p < 0,05$); ** различия достоверны при сравнении основной группы и группы контроля ($p < 0,001$).

Таблица 2

Геморрагические проявления у детей основной и контрольной групп в периоде новорожденности

Геморрагические симптомы	Дети основной группы n=65		Дети контрольной группы n=137	
	кол-во	%	кол-во	%
Медленное заживление пупочной ранки	15	23,1	3	2,2**
Кровоточивость пупочной ранки	14	21,5	1	0,7**
Петехии	7	10,8	2	1,4*
Кефалогематомы	6	9,2	1	0,7*
Кровоизлияния в склеры	4	4	2	1,4
Кровотечение после операции	1	1,5	0	0
Петехии на слизистых оболочках	1	1,5	0	0
Кровоизлияние в мышцу	1	1,5	0	0

* различия достоверны при сравнении основной группы и группы контроля ($p < 0,01$); ** различия достоверны при сравнении основной группы и группы контроля ($p < 0,001$).

По совокупности геморрагических симптомов в основной группе выделены 4 подгруппы по типам геморрагического синдрома:

1-я – 21 ребенок с микроциркуляторным типом кровоточивости (32,3%);

2-я – 14 детей с гематомным типом кровоточивости (21,5%);

3-я – 20 пациентов со смешанным типом кровоточивости (30,8%);

4-я – 10 детей без признаков повышенной кровоточивости (15,4%).

Поскольку возраст детей в момент первого осмотра составлял от 3 мес до 15 лет, геморрагические проявления оценивали в динамике у одного и того же ребенка в разных возрастных группах. Ранние признаки повышенной кровоточивости отмечались во многих случаях уже с первых месяцев жизни, но максимум первых проявлений основных геморрагических симптомов приходился на период с 1 года до 3 лет и с 4 до 7 лет. Возраст обра-

Таблица 3

Геморрагические симптомы у детей основной и контрольной групп

Геморрагические симптомы	Дети основной группы n=65		Дети контрольной группы n=137	
	кол-во	%	кол-во	%
Кожные геморрагии	45	69,2	25	18,2***
Носовые кровотечения	27	41,5	20	14,6***
Гематомы	19	29,2	6	4,4***
Кровоточивость и нарушения регенерации ран	14	21,5	6	4,4***
Кровоточивость десен	8	12,3	5	3,6*
Кровоизлияния в склеры	3	4,6	1	0,7
Гемартрозы	3	4,6	0	0*
Кровотечения после травм	2	3	0	0*
Луночковое кровотечение	2	3	0	0
Ювенильное кровотечение	1	1,5	1	0,7*
Прочие	8	12,3	1	0,7**

* различия достоверны при сравнении основной и контрольной групп ($p < 0,05$); ** различия достоверны при сравнении основной группы и группы контроля ($p < 0,01$); *** различия достоверны при сравнении основной и контрольной группы ($p < 0,001$).

щадности к врачам по этому поводу составил в большинстве случаев 8–15 лет. В динамике геморрагических проявлений было выявлено увеличение с возрастом частоты встречаемости кожного геморрагического синдрома и носовых кровотечений, с незначительным снижением лишь в старшей возрастной группе носовых кровотечений, при практически неизменной встречаемости гематом и нарушения регенерации тканей после повреждений (см. рис. 1). Только у 4 детей признаки кровоточивости не повторялись в течение многих лет, что позволило считать их «купировавшимися». Лишь у 11 детей (20%) из 55 геморрагический

синдром усиливался в осенне-зимний и весенний периоды, у большинства детей он мог проявляться с одинаковой вероятностью в любое время года.

Проанализирована зависимость между вариантами ВЧК и степенью тяжести других проявлений геморрагического синдрома. Для этого использовали балльную оценку тяжести геморрагического синдрома [12]. По результатам определения суммы баллов, характеризующих совокупную тяжесть проявлений кровоточивости у каждого пациента, оказалось, что она колеблется в пределах 1–12 баллов и в среднем составляет $5,85 \pm 0,29$ баллов. При проведении статистического анализа на основе модуля Anova системы «статистика Windows» не было выявлено зависимости между степенью ВЧК и последующей тяжестью других геморрагических проявлений.

У детей, перенесших внутримозговую гематому, САК и сочетания САК и ВЖКП, отмечалась тенденция к более высоким показателям по балльной шкале, но в связи с малочисленностью групп достоверных различий выявлено не было. Зависимости между степенью ВЧК и типом геморрагического синдрома выявить также не удалось.

Таким образом, проявления геморрагического синдрома у детей, перенесших в периоде новорожденности ВЧК, встречались с высокой частотой: у 55 (84,6%) из 65 пациентов, превышавшей таковую в контрольной группе (29,2%) и в популяции (25–33%) [13, 14]. Значительное число детей имели признаки повышенной кровоточивости (кроме непосредственно ВЧК) уже в периоде новорожденности. Самыми распространенными видами геморрагий у них были кожные геморрагии, носовые кровотечения, гематомы, длительная кровоточивость и замедленная регенерация повреждений, кровоточивость десен. Первые проявления каждого из симптомов имели место с наибольшей частотой в младших возрастных группах и сохранялись в течение всего периода детства у подавляющего большинства детей, чаще вне зависимости от времени года. Несмотря на высокую частоту встречаемости геморрагического синдрома у детей, перенесших ВЧК в периоде новорожденности, в последующие периоды жизни не получены данные о зависимости между тяжестью и типом геморрагического синдрома и степенью ВЧК.

Выводы

1. Наличие ВЧК у новорожденных диктует необходимость относить подобных детей к группе риска по геморрагическим гемостазиопатиям.
2. Умеренная тяжесть перенесенного ВЧК не исключает в последующие периоды жизни наличие выраженных проявлений кровоточивости различного типа.
3. Диагностика врожденных нарушений гемостаза может и должна быть выполнена в ранние сроки жизни ребенка.

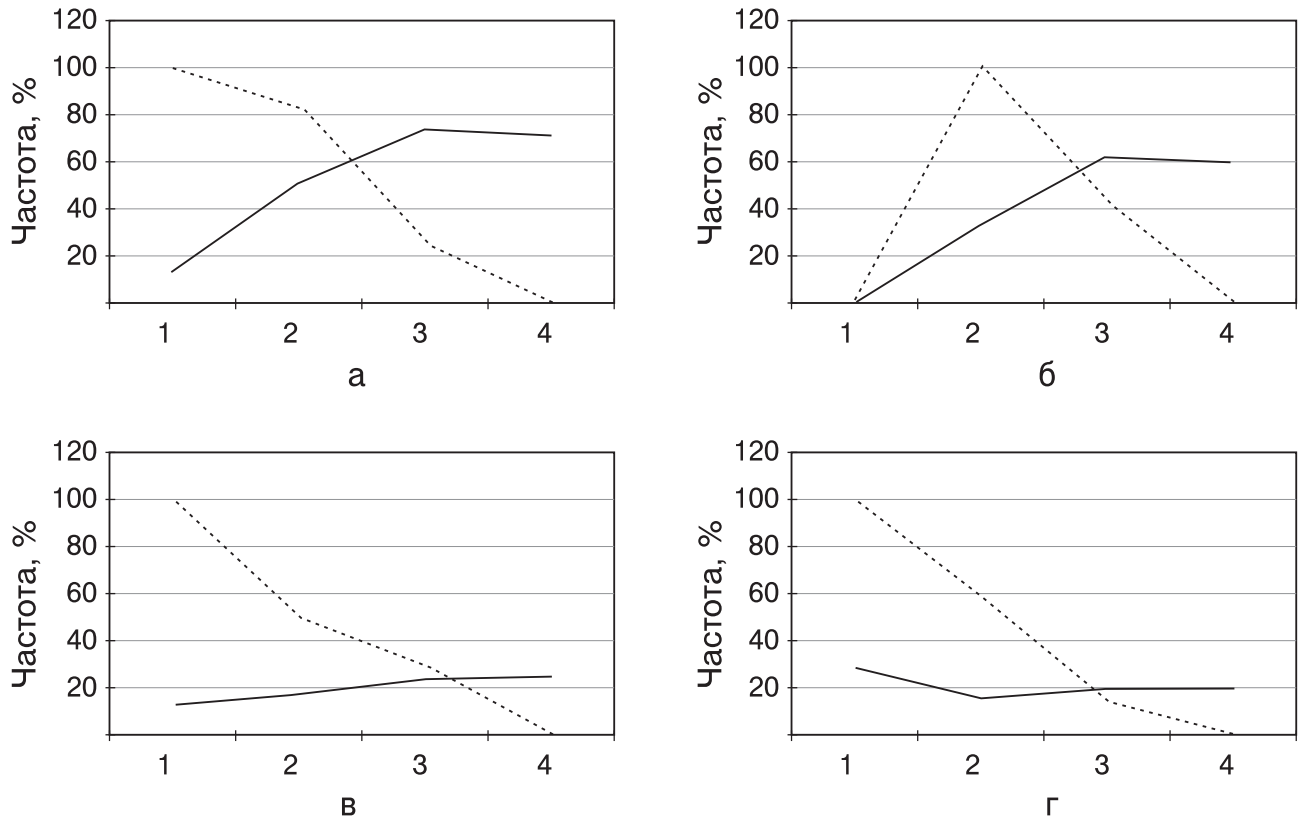


Рисунок. Частота встречаемости и первые проявления кожного геморрагического синдрома (а), носовых кровотечений (б), гематом (в) и нарушений регенерации тканей после кровоизлияний (г) у наблюдаемых детей различных возрастных групп.

1 – до года, 2 – 1–3 года, 3 – 4–7 лет, 4 – 8–15 лет; — частота встречаемости, - - - - - первые проявления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология. – Том 1. – 4-е изд. – М., 2004. – 607 с.
2. Житомирская М.Л. Особенности диагностики и течения интранатальных внутрижелудочковых кровоизлияний у детей первого года жизни с наследственными гемостазиопатиями: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2001.
3. Чумакова Г.Н. Роль тромбоцитарных нарушений в перинатальных расстройствах гемостаза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – СПб., 1998.
4. 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.
5. Санева О.Б. Оптимизация специализированной помощи при наследственных геморрагических заболеваниях и синдромах на догоспитальном и госпитальном этапах у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004.
6. Белязо О.Е. //Сборник научных трудов Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. – СПб., 1989. – С. 48–50.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 296 с.
8. Ермолаева Т.А. // Гематология и трансфузиология. – 1997. – №4. – С. 33–36.
9. Шитикова А.С. //Каз. мед. журнал. – 1990. – №3. – С. 206–212.
10. Пшеничная К.И. Диагностика наследственных тромбоцитопатий у детей. Учебно-методическое пособие. – СПб., 2004. – 20 с.
11. Шитикова А.С. //Тер. архив. – 1977. – №6. – С. 44–46.
12. Пшеничная К.И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности клиники, диагностики и течения: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – СПб., 2002.
13. Андреева Н.Н. Распространенность и ранняя диагностика тромбоцитопатий у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2005.
14. Суворова А.В., Трубников П.Н., Волоскова Н.И. //Рос. конференция по детской гематологии «От науки к практике». – СПб., 1995. – С. 46.