



Українська медична стоматологічна академія

Геморагічна хвороба новонароджених: сучасні аспекти профілактики та лікування

Чернявська Ю.І., ас.
кафедри педіатрії №1 з
пропедевтикою та
неонатологією

Актуальність

- Тромбо-геморагічні розлади залишаються доволі частим ускладненням неонатальної патології, однією її вагомих причин смертності немовлят
- Частота розвитку **геморагічної хвороби новонароджених** ранньої та класичної форм без проведення профілактики коливається від 0,25% до 1,7% , пізньої - 4,4 до 7,2 на 100000 дітей.

Актуальність

- Третина немовлят можуть мати недостатність вітаміну К при народженні
- У новонароджених його рівень складає 30% рівня дорослих
- Тільки до 6 тижня вміст цього вітаміну нормалізується
- Низький рівень у грудному молоці
- Ступінь депресії факторів II, IX, X зменшується при прикладанні дитини до грудей та при пізньому перетинанні пуповини

Визначення

Геморагічна хвороба новонароджених (P.53) - набуте або природжене захворювання неонатального/грудного періоду, що відноситься до первинних порушень гемостазу і проявляється підвищеною кровоточивістю внаслідок недостатності факторів згортання (II, VII, IX, X), активність яких залежить від рівня в

Класифікація

Початок клінічних проявів:

- перші 24 год життя - **рання;**
- 2 -7-а доба - **класична;**
- 8-а доба- 15-20 тиж - **пізня;**
- **Підвищений ризик розвитку ГрХ існує до 6-міс віку.**

Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients./Ozdemir MA[?], Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Papiroglu T, Childs Nerv Syst., 2012 Feb; 28(2):247-51. doi: 10.1007/s00381-011-1575-x. Epub 2011 Sep 1

Причини дефіциту вітаміну К і вітамін К-залежних

Факторів:

- Призначення вагітній жінці перед пологами антикоагулянтів, протисудомних, нестероїдних протизапальних засобів, деяких антибіотиків, сульфаніламідів.
- Важкі форми гестозу.
- Захворювання шлунково-кишкового тракту (ентеропатія, дисбактеріоз, захворювання печінки, жовчовивідних шляхів).

Патологія в пологах:

- хронічна гіпоксія й асфіксія плода в пологах;
- пологи шляхом кесаревого розтину;
- пологова травма.

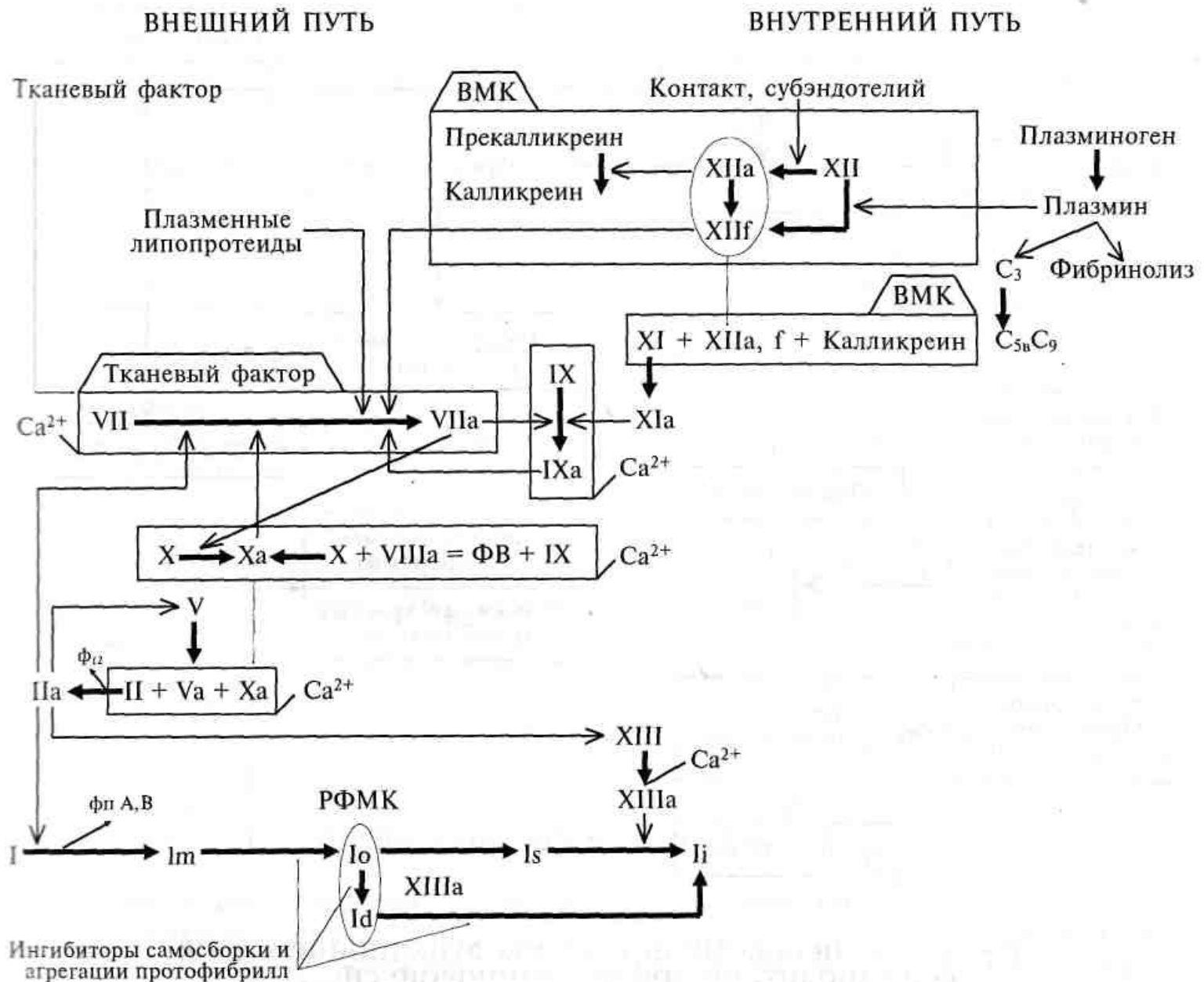
У дитини:

- Незрілість білоксинтезуючої функції печінки.
- Передчасне народження.
- Відсутність або недостатній обсяг грудного

Міжнародна номенклатура факторів згортання крові

Фактори	Синоніми
I	Фібриноген*
II	Протромбін*
III	Тканинний тромбопластин, тканинний фактор
IV	Іони кальцію
V	Проакцелерин*, Ас-глобулін
VI	Акцелерин (виключений із використання)
VII	Проконвертин*
VIII	Антигемофільний глобулін А
IX	Крістмас-фактор, плазменний тромбопластиновий компонент, антигемофільний фактор В*
X	Фактор Стюарта—Прауера*
XI	Антигемофільний фактор С
XI	Фактор Хагемана, фактор контакту*
XIII	Фібриназа, фібринстабілізуєчий фактор
	Додаткові фактори
	Фактор Вілебранда
	Фактор Флетчера, плазменний прекалікреїн
	Фактор Фітцжеральда, високомолекулярний кініноген
	Примітка:*фактори, що синтезуються в печінці

Схема 5.2. ПЛАЗМЕННЫЙ ГЕМОСТАЗ [БАРКАГАН З.С., 1998]



Примечание: ВМК — высокомолекулярный кининоген; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; фп А,В — фибринопептиды А и В; C₃, C_{5b}, C₉ — факторы системы комплемента.

Етіологія та патогенез:

- Вміст вітаміну К у плода невеликий (не перевищує 50% рівня дорослої людини).
- Після народження надходження вітаміну К з грудним молоком незначне, а активний синтез вітаміну К кишковою мікрофлорою починається з 3-5-ої доби життя дитини.
- У передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла невисокий рівень синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів згортання крові печінкою.
- При пізній формі геморагічної хвороби порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів згортання крові виникає вторинно, внаслідок захворювань печінки (гепатит, атрезія жовчних ходів т.п.), тривалого парентерального харчування або синдрому мальабсорбції.
- Порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів або порушення карбоксилювання залишків глутамінової кислоти поліпептидних

Етіологія та патогенез:

При нестачі вітаміну К в печінці відбувається синтез неактивних факторів II, VII, IX та X (акарбокси, Protein induced by vitamin K-absence - PIVKA), не здатних зв'язувати іони кальцію і повноцінно брати участь у згортанні крові.

Найтяжча кровоточивість - гематомного типу - при дефіциті IX фактору, більш легка (мікроциркуляторного типу) - при

Клініка:

- **Класична**
- 1 випадок на 75-400 новонароджених які вигодовуються грудним молоком
- Розвивається після 24 год життя
- Гастроінтерстиціальна, підшкірні кровотечі, гематурія, кровотеча з носа

Клініка:

- ***Рання***
- У немовлят матері, яких отримували фенітоїн, фенобарбітал, рифампіцин, варфарин
- Розвивається до 24 год життя, навіть під час пологів
- Внутрішньочерепні крововиливи

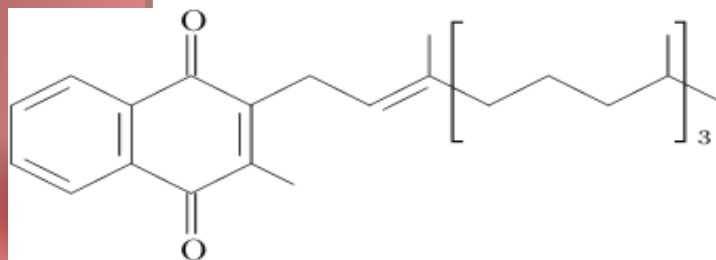
Клініка:

- **Пізня**
- Немовлята з гастроінтестинальною кровотечею та діареєю, яка триває більше 1 тижня
- підвищення рівня ВТ над кістками черепа – 70%, судоми 49%;
- кровотечі підшкірні і синці – 47%.
- мляве смоктання, порушене засвоєння їжі, блювання – 46%, діарея -34 %;
- Жовтяниця – 11%; блідість – 9 %.
- *. Childs Nerv Syst 2012 Feb;28(2):247-51. doi: 10.1007/s00381-011-1575-x. Epub 2011 Sep 18. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. Ozdemir MA¹, Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patiroglu T.*

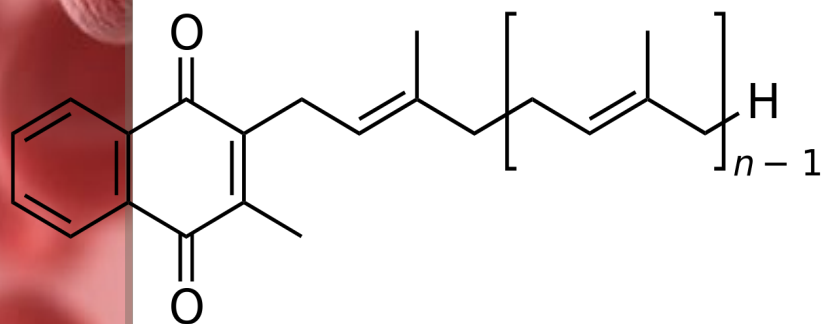
Лабораторна діагностика:

- Подовження протромбінового часу і активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ)
- У **нормі** величина **протромбінового часу** становить **11-15 секунд**.
- **Новонароджені: 13-18 сек.**
- **Передчасно народжені: 14-20 сек.**
- **Норма АЧТЧ - 45-60 с**
- Досягають значень дорослих до 3 або 4 дня.

Вітамін К - групова назва для ряду похідних 2-метил-1,4-нафтохінону, схожих за будовою й виконуваними функціями в організмі. Зазвичай вони мають метилований нафтохіноновий фрагмент із змінною кількістю ланок аліфатичного бічного ланцюга в положенні 3. Філохінон (вітамін К1) містить 4 ізопреноїдні ланки, одна з яких є ненасиченою.



(Рис. 1). Вітамін К1 (філохінон). Містить функціональне нафтохінонове кільце і аліфатичний бічний ланцюг. Філохінон має фітил у бічному ланцюзі.



(Рис. 2) Вітамін К2 (menaquinones). Бічний ланцюг може складатися з різного числа ізопреноїдних залишків.

Коротка

характеристика

- Вітамін К жиророзчинний, існує у кількох формах (K1, K2, K3,...), які подібні за структурою й біологічними властивостями.
- У природі знайдені тільки дві форми вітаміну К: виділений з люцерни вітамін K1 і виділений з гниючого рибного борошна K2.
- Крім природних вітамінів К, в даний час відомий ряд похідних нафтохінону, що володіють антигеморагічною дією, які отримані синтетичним шляхом.
- До них відносяться наступні з'єднання: вітамін K3 (2-метил-1,4-нафтохінон), вітамін K4 (2-метил-1,4-нафтогідрохінон), вітамін K5 (2-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон), вітамін K6 (2-метил-1,4-діамінонафтохінон), вітамін K7 (3-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон).
- **До особливостей жиророзчинних вітамінів відносяться:**

Функції вітаміну К :

- 1). Участь у карбоксилюванні залишків глутамінової кислоти в поліпептидних ланцюгах деяких білків.**
- 2). Участь у зв'язуванні кальцію.**
- 3). Відіграє важливу роль у біологічній активності всіх відомих Gla-білків, які беруть активну участь у регулюванні наступних фізіологічних процесів:**
 - згортання крові (протромбін (фактор II), фактори VII, IX, X, білок C, білок S і білок Z).**
 - Метаболізм у кістках (остеокальцин, також названий Gla-білком кістки, і матрицею GLA білка (MGP)).**
 - K2 слугує переносником електронів у бактеріях, які його синтезують в процесі анаеробного дихання.**
 - Деякі бактерії, такі як кишкова паличка, знайдена в товстому кишечнику, здатні**

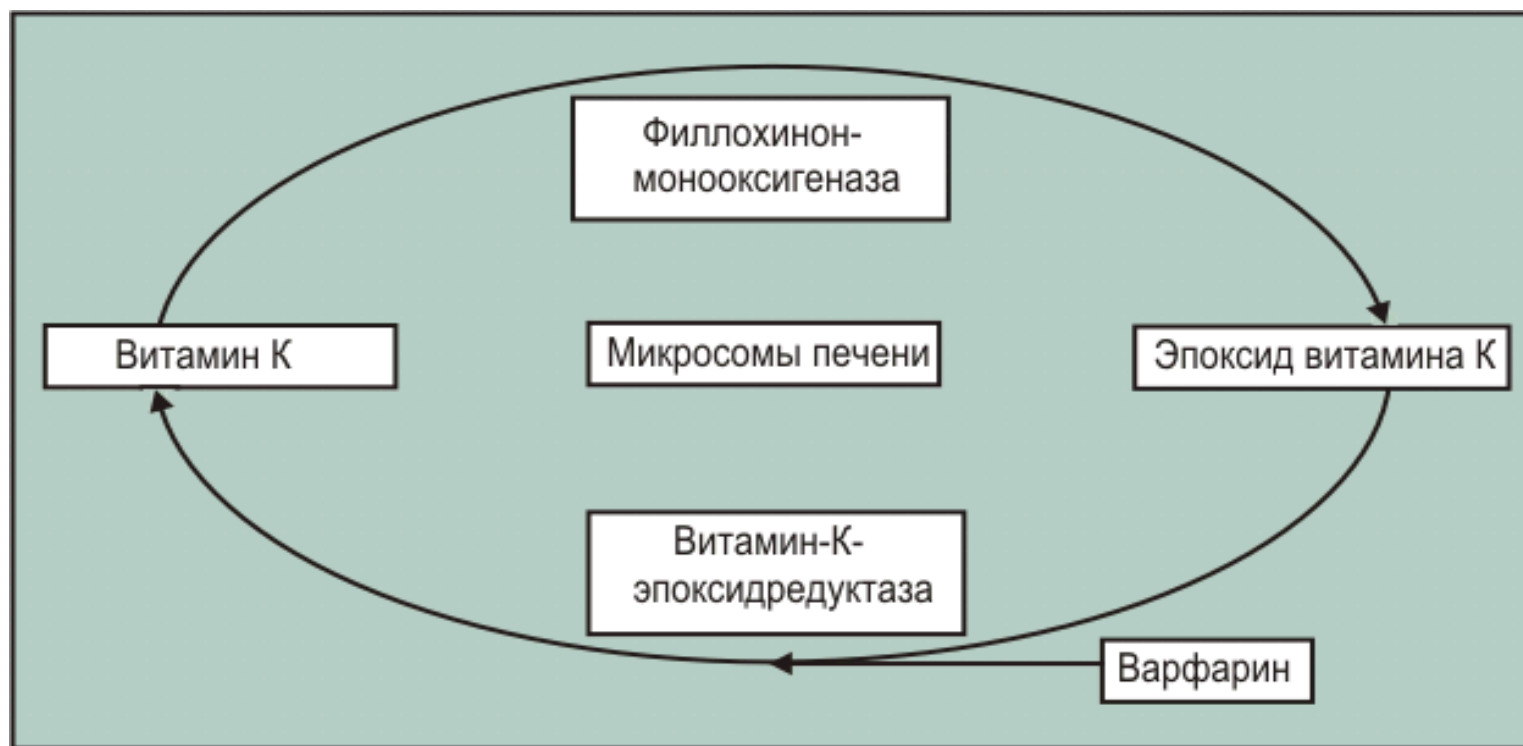


Рис. (Harrison). Метаболизм витамину К

Високий рівень епоксид редуктази основного маркера метаболізму віт. К у доношених й недоношених новонароджених потребує додаткового вивчення. PIVKA-II тест не надійний маркер визначення дефіциту віт К.

Pediatrics, 2014 Sep;134(3):497-503. doi: 10.1542/peds.2014-1092. Epub 2014 Aug 18

Джерелом вітаміну К можуть бути зелене листя рослин, ягоди горобини, печінка.



Вітамін К виявлений в зелених листкових овочах, таких як шпинат і латук; в капустяних - кормовій, білокачанній, цвітній, брокколі і брюссельській капусті; в таких рослинах, як кропива, Рутка лікарська, пшениця (висівки) та інші злаки у фруктах (авокадо, ківі і банани), у м'ясі; коров'ячому молоці; продуктах; яйцях; продуктах з неї.

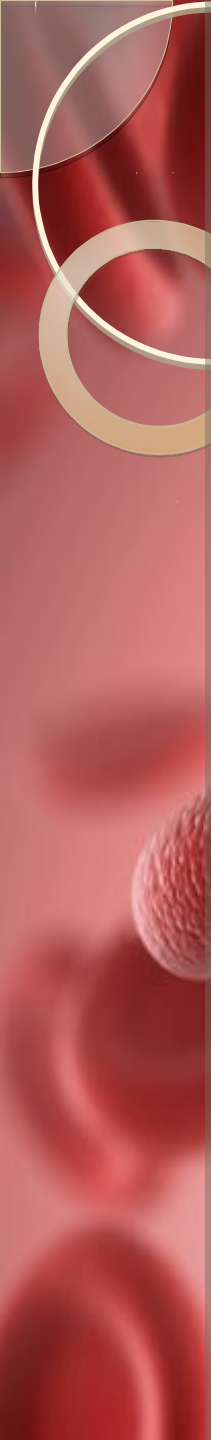


Оливкова олія так значну кількість вітаміну К.



Добова потреба вітаміну К:

- для дорослої людини - 1-1,5 мг .
- новонародженим до 6 міс. віку - 20,0 мкг.
- В 100 мл грудного молока міститься 0,3 мкг вітаміну К .
- Вітамін К проникає через плаценту у невеликих кількостях, тому його вміст у пуповинній крові завжди нижчий, ніж в організмі матері.
- У дітей нерідко виявляють практично нульовий вміст вітаміну К.
- Відносний ризик розвитку пізньої ГрХН у 81 разів вищий серед дітей, які не отримують вітамін К внутрішньом'язово, ніж у дітей, які отримують його.

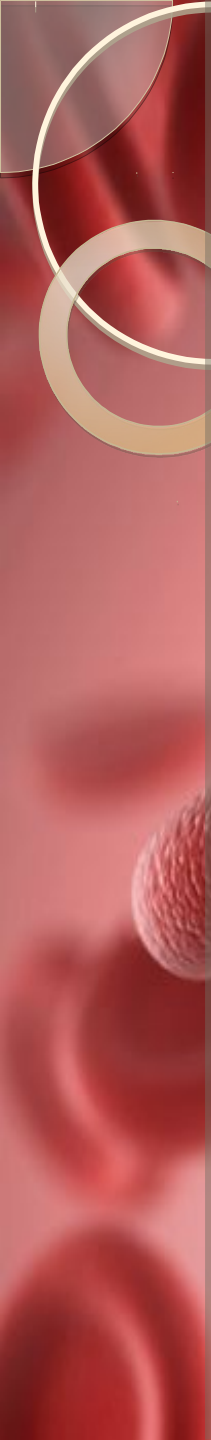


Чим складніша клінічна ситуація,
тим дорожча профілактика.

Первинна профілактика –
усунення чинників ризику;

Вторинна – усунення
захворювання при його скритих
проявах (скринінг);

Третинна – хвороба клінічно
себе проявила, профілактика
погіршення й розвитку
ускладнень.

- 
- У неонатологічних відділеннях України профілактика геморагічного синдрому (хвороби) має здійснюватись оральною або ін'єкційною формою вітаміну К [Наказ МОЗ України від _04.04.2005_ № _152],
 - Ін'єкційна форма вітаміну К1(фітоменадіон) – **«Канавіт»** зареєстрована в Україні нещодавно, (реєстраційне свідоцтво № UA/12630/01/01 від 14.12.2012 до 14.12.2017. Наказ № 1048(1) від 14.12.2012),
 - Можливе використання неонатологами менадіону натрію



Склад:

***діюча речовина:* фітоменадіон (вітамін K₁);**

1 мл розчину містить фітоменадіону (вітаміну K₁) - 10 мг;

***допоміжні речовини:* полісорбат 80, натрію ацетат, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.**

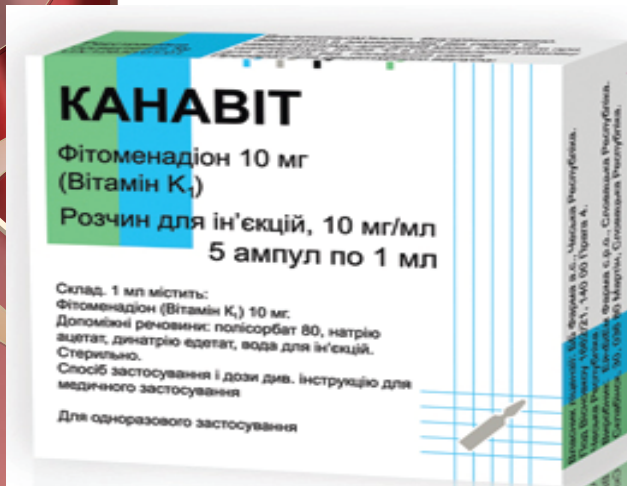
**Лікарська форма:
Розчин для ін'єкцій.**

Наказ МОЗ України від
04.04.2005 № 152 Розділ 10
стор.18

**Профілактика геморагічної
хвороби новонароджених.**

**- Вітамін К призначається всім
новонародженим з метою
профілактики
геморагічної хвороби
новонароджених.**

- Вітамін К 1,0 мг
внутрішньом'язово вводиться
в 1-у добу життя після
народження.**
- Вітамін К 0,015- 0,5 мг
внутрішньом'язово вводиться
новонародженим на повному
парентеральному харчуванні
(1-2 рази в тиждень).**



**КАНАВИТ (KANAVIT)
PHYTOMENADIONE**

B02B A

BB Pharma

**р-р д/ин. 10 мг/мл
амп. 1 мл, № 5**

**№ UA/12630/01/01 от
14.12.2012 до
14.12.2017**

Дози препарату “Канавіт”

Вік	Доза
Передчасно народжені діти вагою менше 1,5 кг	0,3 мг
Передчасно народжені діти вагою більше 1,5 кг	0,5 мг
Новонароджені	не більше 1 мг
До 1 року	1- 2,5 мг
1-6 років	2,5-5 мг
6-15 років	5-10 мг

Показання до застосування препарату **КАНАВІТ :**

- Профілактика та лікування кровотеч, що зумовлені зниженням згортання крові, спричиненим гіповітамінозом або авітамінозом К1, низькою активністю вітамінів К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX, X).
- Лікування геморагічних ускладнень: маткові кровотечі, гіпокоагуляція після тривалої обструкції жовчних шляхів та на ранніх стадіях цирозу печінки. Кишкові захворювання, що пов'язані з порушенням всмоктування (мальабсорбція, целиакія), діарея асоційована з лікуванням антибіотиками сульфаніламідними препаратами та саліцилатами
- Геморагічний синдром у новонароджених



- **Через 4-6 год після введення вітаміну K1 (1.0 мг в/м) протромбіновий час, частковий парціальний тромбопластиновий час наближаються до норми.**
- **Мінімальна доза вітаміну K1, яка запобігає зниженню протромбінового часу й виникненню кровотечі становить 0,025 мг.**





Протипоказання до застосування препарату КАНАВІТ:

- Підвищена чутливість до компонентів препарату,
- дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази,
- гіперкоагуляція,
- тромбоемболія,
- гемолітична хвороба новонароджених,
- тяжка печінкова недостатність.



Для профілактики **пізньої геморагічної хвороби** новонародженим з 8 дня до 3 міс. рекомендується застосовувати фітоменадіон у вигляді оральних крапель з **молоком**.



1 капсула містить 25 мкг вітаміну K₁, що відповідає рекомендованій денній дозі для немовлят на грудному вигодуванні.

Можливість профілактики **пізньої форми ГрХН та рахіту** використання **одного препарату - KiD-vitum!**

**1 капсула містить 25 мкг вітаміну K₁ і 400 МО вітаміну D₃.
Рекомендується давати препарат один раз на день по 1 капсулі «твіст-офф».**



Лікування геморагічного синдрому у новонародженого

- Кріопреципітат -20-30 Од/кг;
- Тромбомаса -10 мл/кг
- Переливання свіжо-замороженої плазми - 10-20 мл/кг
- Препарати, що покращують агрегацію тромбоцитів та зменшують проникність судинної стінки -етамзілат натрію, діцинон -10-15 мг/кг/добу в/в в 2-3 прийоми
- Інгібітори фібринолізу (при доведеній активації фібринолізу) -контрікал 1тис АтрОд/кг кожні 12 год; транексам, гемаксам 10 мг/кг * 2 рази на добу
- Препарати,що містять фактори:
- Імунат -VIII фактор, Імунін -IX фактор, новосевен -VII фактор; октаплекс -500 - комбінація факторів згортання крові II, VII, IX і X
- при зниженому рівні кальцію в сироватці крові вводять кальцію хлорид або кальцію глюконат.

Клінічний випадок

- **Дитина С.(хлопчик) 2 міс 9 діб.**, надійшов у ДМКЛ 30.09.15 р. 12 год 15хв
- **Скарги при поступленні:** на поодинокі “синці” в ділянці тулуба і кінцівок у кількості 4, неспокій дитини, періодичне зблювання.
- **Anamnesis morbi:** захворів 25.09.15, коли з'явилися синці на тілі, мати консультувалася у дільничного педіатра, 29.09.15 було виконано загальний до відділення передчасно народжених дітей з діагнозом: тромбоцитопенія неясного ґенезу. TORCH-інфікування
- **Із анамнезу життя:** дитина від I вагітності, яка перебігала на фоні носійства TORCH-інфекції (мікоплазма), I пологів, які відбулися в срок, з масою тіла при народженні 3620 г, виписаний з пологового будинку на 3 добу, до даного часу не хворів. Даних щодо профілактики геморагічної хвороби немає. Алергологічний та спадковий анамнези не обтяжені. У віці 3 тижні проведене щеплення від гепатиту В. Знаходився на природному вигодовуванні.

Клінічний випадок

- 30.09.15 близько 12.30 дитина надходить у відділення патології новонароджених з діагнозом: **Тромбоцитопенія невстановленої етіології. Не можна виключити ВУІ.** Дитині було призначено обстеження і лікування.
- Загальний стан дитини почав погіршуватися 1.10.15 близько 4.00, коли у дитини з'явився виражений неспокій, монотонний плач, зльовування, здуття живота, дитина була оглянута черговим педіатром, надані рекомендації. 1.10.15 о 9.00 у дитини виникає різке погіршення стану – пригнічення свідомості, анізокорія, брадікардія, брадіпное, дитину терміново переведено до ВАІТ ДМКЛ. У ВАІТ загальний стан дитини при поступленні вкрай тяжкий – глибока кома (4-5 балів по Глазго), анізокорія(S<D), тотальна м'язова атонія, арефлексія. Шкіра блідо-ціанотична. Дитину одразу заінтубовано переведено на ШВЛ ап. «Bear Cub 750» у режимі помірної гіпервентиляції. Дихання у легенях апаратне, провідні хрипи. Тони серця аускультативно приглушені, ЧСС=168 – 155 на хв., АТ=84/55. Живіт звичайної форми, м'який, дещо піддутий, печінка +1,0 см з-під краю реберної дуги, аускультативно мляві перистальтичні шуми. Ентеральний об'єм засвоював.
- Дитину було дообстежено, проведено НСГ і встановлено діагноз: **Гостре порушення мозкового кровообігу по геморагічно-ішемічному типу. Мальформація судин головного мозку? Коагулопатія не уточненого ґенезу. Вторинна постгеморагічна анемія. ВУІ?**
- Весь час лікування у ВАІТ загальний стан дитини тяжкий за рахунок глибокої коми, геморагічного синдрому, центрогенної дихальної недостатності. Рівень свідомості – глибока кома (4 бали по Глазго), фотореакція відсутня, рогівковий рефлекс відсутній, велике тім'ячко на рівні кісток черепа, не пульсує, тотальна м'язова атонія, арефлексія.

Клінічний випадок

1. Аналіз крові загальний:

Дата	Нв	Ер	Лейк	п/я	с/я	Еоз	Лімф	Мон	ШОЕ	Тромб	Трив кров	Час згорт
1.10.15	100	3,17	12,2	11	60	-	23	6		276	1 хв 30с	На 10 хв не згорт
4.10.15	138	4,2	17,5	17	42	-	21	19	25	190	1 хв 40 с	3 хв 30 с - 5хв 15 с

2. Біохімічний аналіз крові та КЛС:

Дата	Заг білок, г/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Білрубі н заг., мкмоль/л	Білірубін пр., мкмоль/л	Білірубі н непр., мкмоль/л	Хлор, ммоль/л	СРБ, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	pH
1.10.15	49	19		19	9	10		6	6,2	7,52
2.10.15	50	37	5,5	10,9			119	24	7,2	7,29

3. Загальний аналіз сечі: (1.10.15)- колір - світло-жовтий, прозора, пит. вага - 1015, лужна, білок, еритроцити - не виявл., лейкоцити - 3-4 в п/з; (3.10.15)- колір -с/жовта, сл..мутна, білок - 0,091, еритроцити -на 8-10 в п/з, лейкоцити - 4-6 в п/з.

4. ЕХО кардіоскопія (1.10.15р.) ВОВ, зниження скоротливої здатності лівого шлуночка, ФВ -52%, СМ -25%.

5. УЗО ОЧП(1.10.15р.) - реактивні зміни печінки, селезінки.

6. НСГ (1.10.15р.) - в лобно-тім'яній ділянці правої півкулі локується неоднорідна структура підвищеної ехогенності 5,0*3,6 см, наявність анехогенних включень в середині. Крововилив? (5.10.15) - Загальний набряк, крововилив в праву лобно-тім'яну ділянку, тотальна лейкомаляція.

7.ЕКГ (5.10.15) - значно подовжена електрична систола шлуночків, погіршилися процеси реполяризації у міокарді.

8. Коагулограма (30.09.15, 1.10.15) - тести не визначаються, (3.10.15) -ПТІ - 82%, АЧТВ - 29 с, фібриноген - 3,11 г/л.

9. ПЛР (1.10.15) до ЦМВ, ЕБВ, токсоплазми, ВПГ I+II негативні..

10. Невролог (5.10.15р.) Гостре порушення мозкового кровообігу по геморагічному типу: паренхіматозний крововилив в лобно-тім'яну ділянку правої півкулі, загальний набряк, термінальна кома. Мальформація судин головного мозку? Коагулопатія не уточненої етіології.

11. Кардіолог (5.10.15) - Вторинна кардіоміопатія. Синдром подовженого інтервалу QT.

12. Офтальмолог (2.10.15) - набряк дисків зорових нервів обох очей.

Клінічний випадок

- **Проведене лікування:**

- респіраторна терапія (ШВЛ ап. «Bear Cub 750», SIMV/PSV, ЧД=40 на хв., $P_{in}/PEEP=20/4$ смH₂O, $FiO_2=0,5$)
- інфузійна терапія з метою забезпечення парентерального харчування (глюкоза 10%, аміноплазмалю 10%, р-нів електролітів, р-н 0,9% хлориду натрію, глюкози 10% з електролітами+ ентеральне вигодовування (сум. Nap HA) з розрахунку на добову потребу 110 мл/кг/д..
- антибактеріальна терапія: цефтріаксон 100 мг/кг/д, лорікацин -15 мг/кг/д;
- симпатоміметична терапія: дофамін 2,5 мкг/кг/хв.;
- протинабрякова терапія (магnezії сульфат, дексазон);
- **гемостатична терапія** : рекомбінант 250 ОД (1 -5.10.15), гемаксам, тугіна - 40 мг* 3 р/д, кріопреципітат - 1-4.10.15, плазма свіжозаморожена - 1 -5.10.15, канавіт, етамзілат натрію;
- з метою корекції анемії - переливання еритроцитів.
- діуретики - діакарб, фуросемід.
- пробіотики - лактомун - 1/2пак/добу, ферменти - креон - 1/3 капс* 3 р/добу;
- протигрибкові -флуконазол - 30 мг/добу.

- **6.10.15р о 7 год 30 хв констатована біологічна смерть дитини.**

- **Діагноз заключний клінічний:**

А. Основне захворювання:

Гостре порушення мозкового кровообігу по геморагічному типу: паренхіматозний крововилив в лобно-тім'яну ділянку правої півкулі, загальний набряк, тотальна лейкомаляція, термінальна кома. Мальформація судин головного мозку? Коагулопатія не уточненої етіології. ВУІ?

Б. Ускладнення основного:

ДН III ст. ГССН.

С. Супутні захворювання:

Вторинна кардіоміопатія. Синдром подовженого інтервалу QT.



**Дякую за
увагу!**