

УДК: 616-053.31-005.2-008

Н.М. Пясецька, Ю.Б. Яценко, О.Т. Лакша**Геморагічна хвороба новонароджених (клінічна лекція)**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):39-42; doi10.15574/SP.2015.71.39

У клінічній лекції наведено сучасний матеріал щодо перебігу геморагічної хвороби новонароджених. Висвітлено питання етіології та патогенезу, ролі вітаміну К у розвитку захворювання. Визначено провідні фактори ризику. Розглянуто диференційний діагноз геморагічної хвороби на основі аналізу клінічних та лабораторних даних. На сучасному рівні з позиції доказової медицини розглянуто алгоритми надання профілактичної допомоги та лікування геморагічної хвороби новонароджених.

Ключові слова: геморагічна хвороба, новонароджені, вітамін К, профілактика, лікування.

Геморагічна хвороба новонароджених — ГрХН (Р 53.9) — це захворювання, при якому спостерігається порушення згортання крові внаслідок недостатності вітаміну К і збільшення проникності стінок судин. Геморагічна хвороба новонароджених належить до первинних розладів гемостазу і супроводжується підвищеною кровоточивістю внаслідок недостатності вітамін-К-залежних факторів згортання (II, VII, IX, XI).

Залежно від терміну появи клінічних проявів ГрХН, згідно з класифікацією, розрізняють наступні форми:

1. Ранню (перші 24 години життя).

2. Класичну (2–7 доби життя). Поширеність ранньої та класичної ГрХН складає становить 0,25–1,7%.

3. Пізню (2–8 тижні життя, рідко — до 6 міс.). Частота пізньої ГрХН 4,4–7,2% на 100 000 пологів. Після впровадження рутинної профілактики вітаміном К1 — 1,4–6,4 на 100 000 пологів.

Усі три форми ГрХН обумовлені дефіцитом вітаміну К.

Етіологія та патогенез ГрХН

Після народження для дитини є характерним:

— транзиторна відносно низька білково-синтетична функція печінки;

— дефіцит вітаміну К (необхідний для ферментативного карбоксилювання в печінці залишків глютамінової кислоти в продуктах проміжного синтезу), який у деяких новонароджених призводить до зниження у плазмі крові факторів протромбінового комплексу:

— фактора-II — протромбіну;

— фактора-VII — проконвертину;

— фактора-IX — антигемофільного глобуліну «В»;

— фактора-X — фактора Стюарта-Прауера.

Рівень цих факторів у новонароджених на 2–5 добу життя може досягати лише 30–40% порівняно з дорослими. Проте неактивні вітамін-К-залежні фактори згортання крові (Protein induced by vitamin K-absense — PIVKA) не здатні повноцінно брати участь у каскаді згортання крові.

Вітамін К погано проникає крізь плаценту, а його рівень у пуповинній крові завжди нижче, ніж у матері. При цьому нерідко виявляються діти з практично нульовим рівнем вітаміну К.

В організм людини вітамін К надходить у вигляді філохінона — вітамін К₁, що міститься у рослинній їжі. У фізіологічних умовах вітамін К (К₁) надходить в організм дитини з грудним молоком та додатково синтезується у кишечнику у вигляді вітаміну К₂ (менахінон). Останній є важливим джерелом вітаміну К для організму. Але становлення мікрофлори кишечника протягом першого тижня життя проходить поступово, й у перші доби життя синтез вітаміну К₂ недостатньо активний. Відомо,

що синтез вітаміну К₂ в кишечнику відбувається переважно *Bacteroides fragillis* та деяким *Escherichia coli* — флорою, яка заселяється під час харчування сумішами. При харчуванні грудним молоком кишечник збагачується *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Clostridium* — флорою, яка практично не здатна синтезувати вітамін К₂. Також порушенню всмоктування природного вітаміну К сприяє транзиторний холестаза, який виникає у новонароджених внаслідок функціональної та екскреторної недостатності печінки.

Значний вплив на вміст вітаміну К у крові мають час перетискання пуповини та час першого прикладання до грудей. Раннє перетискання пуповини (перші 30–45 секунд) призводить до значного зниження рівня вітамін-К-залежних факторів, а прикладання до грудей в перші дві години після народження, навпаки, значно зменшує післяпологовий дефіцит факторів згортання крові порівняно з такими самими показниками через 6–8 годин.

У молозиві та жіночому молоці вітаміну К₁ міститься у середньому 2 мкг/л, тоді як у коров'ячому — у середньому 5 мкг/л. Концентрація вітаміну К вища у молозиві і ранньому грудному молоці, менша — у пізньому молоці. Вона може змінюватись від 0,8–1,0 мг/л до 60 мг/л залежно від харчування матері. Геморагічна хвороба новонароджених у дітей, які перебувають на природному вигодовуванні, зустрічається удвічі рідше внаслідок того, що жіноче молоко містить фактор згортання крові — тромбoplastин, що відсутній в адаптованих сумішах.

Таким чином, в основі ГрХН є внутрішньосудинна коагуляція, яка пов'язана з відносно низькою білково-синтетичною функцією печінки та зниженою активністю вітамін-К-залежних факторів II–VII+IX та XI без змін з боку кількості тромбоцитів і без фрагментації еритроцитів.

Геморагічна хвороба новонароджених розвивається частіше у практично здорових дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні за відсутності анамнестичних даних щодо геморагічних порушень у сім'ї.

Мінімальна добова потреба у вітаміні К₁ становить 2 мкг/кг.

Новонароджені, які не отримали вітамін К, відрізняються схильністю до гіпокоагуляції та гіпоагрегації.

Визначені додаткові чинники, що сприяють розвитку ГрХН:

1. Вживання вагітною жінкою в останні терміни гестації антикоагулянтів непрямої дії (неодикумарини), нестероїдних протизапальних препаратів (особливо аспіриноподібні препарати), антиконвульсантів (фенобарбітал, дифенін та ін.), антибіотиків (ампіцилін, рифампіцин та ін.), ізоніазиду.

2. Пізні гестози вагітних, патологія плаценти.

3. Патологія печінки та кишечника у матері (дисбіози та ентероколіти).

4. Асфіксія новонародженого.
5. Передчасне народження.
6. Тривала діарея у новонароджених дітей.
7. Лікування новонароджених антибіотиками широкого спектра дії, особливо цефалоспорином III покоління, що пригнічують мікрофлору кишечника, яка синтезує вітамін К. Це викликає дефіцит вітаміну К та розвиток геморагій.
8. Внутрішньоутробні та перинатальні інфекції.
9. Повне парентеральне харчування.
10. Транзиторний холестаз.

Клінічна характеристика ГрХН

Маніфестація захворювання відбувається на 2–4 добу життя.

У новонароджених, які вигодовуються грудним молоком, можливі відстрочені геморагічні прояви (на 2–3 тижні життя і пізніше). Тривалість неускладненої ГрХН — 2–3 доби.

Основними клінічними проявами є:

- Пурпура (геморагії під шкіру і підшкірно-жирову тканину) проявляється у вигляді петехій, невеликих екхімозів.
- Мелена, блювота з кров'ю.
- Маткові, носові та кровотечі з пуповинної ранки.
- Крововиливи в головний мозок, легені, печінку, наднирники (при тяжких формах).

Рання ГрХН може розпочатися ще внутрішньоутробно або у перші 24 години після народження. У дитини вже при народженні виявляють шкірні геморагії, кефалогематому чи внутрішньочерепні крововиливи. Шкірний геморагічний синдром може бути особливо виразним на передлежачій частині новонародженого (сідниці, голова, крововиливи під апоневроз та ін.), на місці накладання електродів монітору при спостереженні. Проявом ранньої ГрХН можуть бути легеневі кровотечі, крововиливи в органи черевної порожнини (печінку, селезінку, наднирники), мелена.

Класична ГрХН. Типовою картиною ГрХН є розвиток на 2–4–7 добу після народження у здорової новонародженої дитини мелени та кривавої блювоти (гематемезис). Можуть бути шкірні геморагії (екхімози, петехії), кровотечі при відпадині залишку пуповини, носові кровотечі, кефалогематоми, крововиливи під апоневроз, гематурія. Протромбіновий час подовжено та у більшості дітей спостерігається дефіцит факторів II–VII–IX і X при нормальному рівні фактора V. Після введення вітаміну К відбувається швидка позитивна динаміка. Мають, має місце більш виразний дефіцит вітаміну К, який може спостерігатися і у здорових дітей у неонатальному періоді.

У дітей із важкою асфіксією та пологовими травмами дефіцит вітаміну К може проявлятися у вигляді внутрішньочерепних крововиливів, а також внутрішніх гематом, легеневих та інших кровотеч.

Мелена на тлі ГрХН виникає внаслідок діapedезної кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Клінічним проявом мелени у новонародженого є виявлення на пелюшці або на підгузнику навколо калових мас дитини рожевого обідка (на відміну від меконію, який має темно-зелений колір). Мелена може супроводжуватись і кривавим блюванням. Зрідка трапляються важкі форми з безперервним виділенням крові з ануса, надмірною кров'янистою блювотою, що може призвести до розвитку постгеморагічного шоку.

Мелену у дітей першої доби життя необхідно диференціювати від «синдрому заковтнутої материнської крові», який спостерігається у 30% випадків серед дітей у першу добу після народження. Для цього використовують *тест Анта*.

Методика проведення та оцінка тесту: кров'янисті блювотні маси чи кал розводять водою та отримують рожевий розчин, що містить гемоглобін. Після центрифугування 4 мл надосадової рідини змішують з 1 мл 1% розчину гідрату окису натрію. Зміна кольору рідини (оцінка через 2 хвилини) на коричневий свідчить про наявність у ній гемоглобіну А, тобто материнської крові, а збереження рожевого забарвлення — про гемоглобін дитини (лужно-резистентний гемоглобін F), тобто про мелену.

У разі утворення виразок на слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, у генезі яких провідну роль відіграє надлишок у новонароджених глюкокортикоїдів як результат пологового стресу, ішемія шлунка та кишки, підвищена кислотність шлункового соку, рефлюкс та пептичний езофагіт — у дитини може виникнути синдром Мелорі–Вейса, який перебігає зі значною крововтратою та з несприятливими наслідками.

Іноді провідну роль грає збільшена проникність стінок кровоносних судин, так звані діapedезні кровотечі.

Пізня ГрХН. Провокуючими факторами для клінічної маніфестації пізньої форми ГрХН можуть бути:

- діарея з мальабсорбцією жирів, що триває більше одного тижня;
- атрезія жовчовивідних шляхів, гепатит та інші види холестатичних жовтяниць;
- кістофіброз підшлункової залози;
- масивна антибіотикотерапія з використанням препаратів широкого спектра дії;
- дефіцит альфа-1-антитрипсину.

Основним у генезі пізньої ГрХН є порушення абсорбції вітаміну К з кишечника, де він синтезується бактеріями (менахінон — вітамін К₂) або надходить з рослинною їжею (філохінон — вітамін К₁).

Клінічними проявами пізньої ГрХН можуть бути поширені шкірні екхімози, внутрішньочерепні крововиливи, ізольована легенева кровотеча, мелена, гематемезис.

За даними А.І. Лобанова (2011), серед клінічних особливостей, що притаманні пізньому розвитку ГрХН, слід відмітити:

1. Розвиток масивних ВЧК у поєднанні зі шкірними геморагіями та кровотечею з ШКТ.
2. Відсутність у дітей важкої супутньої патології з ризиком розвитку ДВЗ-синдрому.
3. Пізня госпіталізація дітей у відділення інтенсивної терапії.

Діагностика ГрХН

Найбільш важливим у діагностиці ГрХН є ретельний анамнез та фізикальне обстеження дитини.

1. Анамнез:

— відсутність даних щодо підвищеної кровоточивості у родичів дитини, нормальний перебіг вагітності та пологів. Але можливі фактори ризику розвитку хвороби через те, що безпосередньо перед пологами мати приймала антибіотики, протисудомні препарати, кумарини, саліцилати;

— здорова новонароджена дитина без/або з наявністю чинників ризику ГрХН (відсутність профілактичного введення вітаміну К, грудне вигодовування, транзиторний холестаз).

2. Наявність клінічних проявів ГрХН.

3. Гемостатичні тести:

- а) нормальна кількість тромбоцитів (150–400x10⁹/л);
- б) повільно подовжений активований частковий тромбoplastиновий час (норма 45–60 с). Подовження АЧТЧ свідчить про гіпокоагуляцію, скорочення — про гіперкоагуляцію;

в) повільно подовжений тромбіновий час (норма 10–16 с). Тромбіновий час виявляє аномалії фібриногена та вказує на вміст у крові циркулюючих антикоагулянтів та інгібіторів протизгортальної системи;

г) значно збільшений протромбіновий час (норма 13–16 с); протромбіновий час — це тест на повноцінність зовнішнього механізму коагуляції;

г) знижений протромбіновий індекс менше 50% (норма 80–120%);

д) фібриноген у нормі (норма 1,5–3,0 г/л);

е) продукти деградації фібрину в нормі (норма 0–7 мг/л).

Диференційний діагноз ГрХН проводять з наступними станами:

1. Синдром заковтнутої крові. Проведення тесту Апта (відмічається зміна кольору рідини з рожевого на коричневий, що свідчить про наявність у ній гемоглобіну А, тобто материнської крові).

2. Синдром ДВЗ:

— фаза *гіперкоагуляції* (кількість тромбоцитів нормальна, скорочені час згортання, тромбіновий час, протромбіновий час, стандартизований парціальний тромбопластиновий час);

— фаза *гіпокоагуляції* (подовжені час згортання, тромбіновий час, протромбіновий час, стандартизований парціальний тромбопластиновий час).

3. Геморагічні діатези (тромбоцитопенія).

4. Сепсис (наявність супутньої інфекційної патології).

5. Гемофілія (сімейний анамнез, подовжений час згортання і стандартизований парціальний тромбопластиновий час, нормальний тромбіновий і протромбіновий час). Виразність клінічних проявів залежить від ступеня дефіциту фактора VII.

6. Тромбоцитопенія (зменшена кількість тромбоцитів).

7. Вроджені дефіцити факторів згортання крові, зокрема хвороба Віллебранда (дані родинної спадковості, зниження адгезії тромбоцитів, збільшення часу кровотечі).

8. Тромбастенія, тромбопатія (збільшення розмірів тромбоцитів, помірна тромбоцитопенія на момент кризи, низька адгезія тромбоцитів).

Профілактика ГрХН

Вітамін К₁ призначається усім новонародженим з метою профілактики розвитку геморагічної хвороби.

Профілактичне введення:

— внутрішньом'язово вітамін К₁ (1,0 мг) вводиться у першу добу після народження одноразово;

— за наявності пероральної форми вітаміну К₁ (2 мг) вводять у першу та сьому добу життя;

— доношеним новонародженим, які знаходяться на грудному або змішаному вигодовуванні, профілактика проводиться із застосуванням вітаміну К₁ в дозі 25 мкг внутрішньо один раз на добу під час годування дитини, починаючи з 8-го дня життя і до завершення 3-місячного віку;

— немовлята, які одразу після народження отримали одноразову дозу вітаміну К і після виписки з акушерського стаціонару перебувають на штучному вигодовуванні

адаптованими молочними сумішами, в подальшому не потребують профілактичного застосування вітаміну К.

Дози вітаміну К₁ (фітоменадіону), що використовуються у доношених і недоношених дітей для профілактики його дефіциту:

1) недоношені діти з масою тіла <1500,0 г при народженні — 0,3 мг;

2) недоношені діти з масою тіла >1500,0 г при народженні — 0,5 мг;

3) доношені новонароджені — 1 мг;

4) діти до 1 року — 1–2,5 мг.

Протипоказання до застосування вітаміну К₁ (підтверджені):

1. Підвищена чутливість до компонентів препарату.

2. Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

3. Гіперкоагуляція.

4. Тромбоемболія.

5. Гемолітична хвороба новонароджених.

Лікування ГрХН:

1. Годування проводять згідним материнським молоком дозовано залежно від інтенсивності кровотечі зі шлунково-кишкового тракту.

2. Медикаментозне лікування:

— лікування супутньої патології, яка спровокувала розвиток ГрХН;

— проведення замісної терапії та підтримка гемодинаміки.

3. Патогенетичне лікування ГрХН — введення препаратів вітаміну К. Препаратом сучасного вибору в лікуванні ГрХН є вітамін К₁ (аквамефитон, фітонадіон, мефитон, канавіт).

За важкої форми ГрХН початкове лікування передбачає введення вітаміну К₁ 1–10 мг/дозу внутрішньовенно повільно (до 1 мг/хв). Препаратом вітаміну К на ринку України є «Канавіт» (фітоменадіон, вітамін К₁). Канавіт у дозі 10–20 мг внутрішньом'язово вводять породіллі, найкраще за 48 годин до очікуваних пологів, але не пізніше, ніж за дві години до пологів, або новонародженому відразу після народження внутрішньом'язово в дозі, яка не перевищує 1 мг. У випадках, якщо новонародженому показано повторне введення препарату, рекомендується застосовувати фітоменадіон у вигляді оральних крапель з молоком.

4. Загальна гемостатична терапія (за необхідності) включає призначення дицинону 12,5% (0,1 мл/кг); препаратів-інгібіторів фібринолізу — епсілонамінокапронова кислота або препаратів транексамової кислоти (тугіна — 0,1–0,2 мл/кг, транексам — 0,2 мл/кг). Вони здатні пригнічувати активацію плазміногену і, як наслідок, перетворення його в плазмін. Гемостатична дія виявляється як місцево, так і системно — при різноманітних кровотечах, при яких збільшується рівень фібрinolізу.

Прогноз при неускладненому перебігу ГрХН сприятливий. Трансформації в інші види геморагічних хвороб у подальшому житті не відбувається.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т. В. Система гемостаза у новорожденных детей: учебное пособие / Т. В. Белоусова, И. В. Андришина. — Новосибирск : Сибмедиздат НГМА, 2004. — 64 с.
2. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей : диагностика и терапия : учебное пособие / Чупрова А. В., Лоскутова С. А., Анмут С. Я., Стуров В. Г. — Ростов-на-Дону : Изд-во «ФЕНИКС», 2007. — 234 с.
3. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. — Москва : Триада, 2005. — 213 с.
4. Заболотских И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, С. А. Шапошников. — Москва : Практическая медицина, 2008. — 333 с.
5. Лобанов А. И. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом / А. И. Лобанов, О. Г. Лобанова // Вопросы совр. педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 167—171.
6. Неонатологія: навчальний посібник / за ред. Т. К. Знаменської. — Київ, 2012. — Гл. 22. — С. 375—397.
7. Неонатологія: національний підручник : у 2 т. / за ред. проф. Є. Є. Шунько. — Київ, 2015. — Т. 1. — 960 с.
8. Суворова А. В. Патология системы гемостаза у новорожденных: возможности диагностики и коррекции : учебное пособие / А. В. Суворова, Л. И. Абраменко, И. В. Курдеко. — 2004. — 18 с.
9. Третьякова О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. — 2011. — № 1 (8). — С. 26—34.
10. Чупрова А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор) / А. В. Чупрова // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 4 (118). — С. 13—19.
11. Шиффман Ф. Дж. Патология физиологии крови : пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман. — Москва-Санкт-Петербург : «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2000.
12. Baklaja R. Hemostasis and hemorrhagic disorders / R. Baklaja, M. C. Pesicr, J. Czarnecki // Fermentation-Biotec GmbH Bad Harzburg, 2008. — 332 p.
13. Hutchinson R. J. Hematologic problems of the Neonate / R. J. Hutchinson. — Philadelphia, 2012.
14. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients / Ozdemir M. A., Karakuksu M., Per H. [et al.] // Childs. Nerv. Syst. — 2012. — Vol. 28 (2). — P. 247—51.
15. Neonatal hematology / Eds. De Alarcon P. A., Werner E. J. — New York : Cambridge University Press, 2005. — 452 p.

Геморрагическая болезнь новорожденных (клиническая лекция)

Н.М. Пясецкая, Ю.Б. Яценко, О.Т. Лакша

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев, Украина

В клинической лекции представлен современный материал о течении геморрагической болезни новорожденных. Освещены вопросы этиологии и патогенеза, роли витамина К в развитии заболевания. Обозначены ведущие факторы риска. Рассмотрены дифференциальный диагноз геморрагической болезни на основе анализа клинических и лабораторных данных. На современном уровне с позиции доказательной медицины рассмотрены алгоритмы оказания профилактической помощи и лечения геморрагической болезни новорожденных.

Ключевые слова: геморрагическая болезнь, новорожденные, витамин К, профилактика, лечение

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):39-42; doi10.15574/SP.2015.71.39

Hemorrhagic disease of the newborn (Clinical lecture)

N.M. Pyasetskaya, Y.B. Yashenko, O.T. Laksha

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Clinical lectures presented the modern material of hemorrhagic disease of the newborn. Questions of etiology and pathogenesis, the role of vitamin K in the development of the disease were highlighted. Leading risk factors have been identified. Differential diagnosis of hemorrhagic disease was conducted on the basis of the analysis of clinical and laboratory data. Algorithms providing preventive care and treatment of hemorrhagic disease of the newborn are considered to date from the perspective of evidence-based medicine.

Key words: hemorrhagic disease, infants, vitamin K, prevention, treatment.

Сведения об авторах:

Пясецкая Наталья Михайловна — д.мед.н., проф. каф. неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)236-09-61.

Яценко Юрий Борисович — д.мед.н., проф. каф. неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; 044-236-09-61.

Лакша Ольга Тимофеевна — к.мед.н., доц. каф. неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.:044-236-09-61.

Статья поступила в редакцию 25.10.2015 г.