



ГЕМОРАГІЧНА ХВОРОБА НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПРАКТИЧНІ ПИТАННЯ

Кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну К

Тетяна Мавропуло

Якою є структура неонатальних геморагічних розладів?

Структура неонатальних геморагічних розладів включає наступні:

- вітамін К-залежна кровотеча;
- тромбоцитарні розлади: неонатальна тромбоцитопенія:
 - фетальна та неонатальна аліумунна тромбоцитопенія;
 - неонатальна аутоімунна тромбоцитопенія;
 - спадкові тромбоцитарні розлади (с-м Віскотта-Олдріча, Х-зв'язана тромбоцитопенія, с-м Бернарда-Сульє, транзиторий аномальний мієлопоз і т. д.);
- гемофілії та дефіцит факторів коагуляції;
- коагулопатії у хворої дитини (вторинні):
 - дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові;

Геморагічні розлади у новонароджених дітей становлять собою досить широкий спектр захворювань та станів. Визначення причин кровотечі часто є проблемою як внаслідок безперервного розвитку системи фетального та неонатального гемостазу, так і внаслідок різної етіологічної структури неонатальних геморагічних розладів. Геморагічна хвороба новонароджених – стан, добре відомий всім неонатологам, тим не менше, і до теперішнього часу залишаються численні проблеми, які торкаються своєчасної діагностики та тактики ведення хворих дітей, особливо у випадку ранньої або пізньої форм хвороби

- геморагічні розлади на тлі печінкової дисфункції.

Яким є сучасне визначення геморагічної хвороби новонароджених?

Геморагічна хвороба новонароджених – це розлад гемостазу, при якому параметри коагуляції швидко ре-

гулюються дотацією вітаміну К. Клінічні особливості її схожі з іншими порушеннями гемостазу і включають крововиливи, кровотечі слизової оболонки, кровотечі після інвазивних процедур, внутрішньочерепні кровотечі або ознаки внутрішніх кровотеч.

Час виникнення кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К, лежить в основі класифікації [1, 2].

Якою є роль вітаміну К у розвитку геморагічних розладів?

Вітамін К необхідний для виробництва та функціонування прокоагулянтних факторів II, VII, IX і X і природних протейнів-антикоагулянтів С і S. Трансплацентарний перенос вітаміну К дуже обмежений. Це робить новонароджену дитину уразливою для розвитку геморагічних розладів у випадках відсутності дотації вітаміну К відразу після народження. Грудне вигодовування є фактором ризику розвитку геморагічної хвороби, тому що концентрація вітаміну К в грудному молоці значно нижча, ніж у доступних молочних сумішах для харчування немовлят. В середньому, щоденне споживання вітаміну К при грудному вигодовуванні становить <1 мг протягом перших 6 місяців життя, тоді як у немовлят, які годуються сумішшю, в середньому, в 100 разів вище [1–3]. Дефіцит вітаміну К призводить до синтезу карбоксильованих білків, так званих PIVKA (білки, індуковані відсутністю вітаміну К), які нездатні зв'язувати кальцій і тому неактивні.

PIVKA виділяються з печінки в кров, і їх рівень збільшується з збільшенням тяжкості дефіциту [1, 2].

Який термін точніший: «Геморагічна хвороба новонароджених» чи «Кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну К» («Вітамін К залежні кровотечі», «Vitamin K-Dependent Bleeding»)?

Термін «Vitamin K-Dependent Bleeding, VKDB» замінив назву «Геморагічної хвороби новонароджених», оскільки кровотеча внаслідок дефіциту вітаміну К може трапитись і в постнатальний період [1, 2].

З якою частотою зустрічається діагноз геморагічної хвороби новонароджених/VKDB? Якою є частота окремих форм VKDB та летальність при них?

В епоху профілактики патологія стала зустрічатись рідко. Тем не менш,

сповіщається про наростання частоти пізніх форм патології внаслідок відсутності профілактики при народженні. Частота ранньої форми VKDB в групі підвищеного ризику становить від 6% до 12%. Частота класичної форми при профілактиці вітаміном К становить 0,01–0,44%, без профілактики – 0,25–1,5%. Частота пізньої форми коливається від 0,1 до 6,9 на 100 000 народжень (частота кровотеч, асоційованих з розвитком пізнього дефіциту вітаміну К, залежить від ефективності профілактичних програм, частоти грудного вигодовування, вмісту вітаміну К у сумішах для харчування немовлят, наявності факторів ризику) [1, 3].

Які клінічні відмінності характеризують ранню, класичну та пізню форми геморагічної хвороби новонароджених?

Відмінності між різними формами геморагічної хвороби вказані у табл. 1 [1-3].

Табл. 1. Клінічні відмінності форм геморагічної хвороби

Ознака	Рання форма	Класична форма	Пізня форма
Час маніфестації	Протягом перших 24 годин життя	Частіше від 24 годин до 7 днів життя	≥2 тижнів життя, між 2-й і 6-м місяцями життя, з піком між 3 і 8 тижнями після народження
Фактори ризику	Матері, які лікувалися під час вагітності протисудомними засобами (карбамазепін, фенітоїн і барбітурати), протитуберкульозними препаратами (ізоніазид, рифампіцин), деякими антибіотиками (цефалоспоринами) або антагоністами вітаміну К (варфарин, фенпрокумон), і ті, хто не отримували профілактику вітаміну К до пологів*	Низький плацентарний перенос вітаміну К, низька концентрація вітаміну К у грудному молоці, відсутність шлунково-кишкової флори в кишечнику новонародженого, відсутність профілактичного застосування вітаміну К, погане харчування (особливо при грудному вигодовуванні)	Кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К найчастіше зустрічаються у грудних дітей, які не отримували профілактичну дозу вітаміну К при народженні. Інші фактори ризику – виняткове грудне вигодовування, погане харчування, шлунково-кишкова розлада, захворювання печінки, захворювання підшлункової залози, антибактеріальна терапія (розвитку пізнього дефіциту вітаміну К сприяють промислові забруднюючі речовини у грудному молоці)
Види кровотеч**	Кефалогематома, кровотеча з пуповини, внутрішньочерепна кровотеча***	Шлунково-кишкові, пупкові, з слизових, в хірургічних ділянках (обрізання) внутрішньочерепні (рідко)	Внутрішньочерепні крововиливи, з слизових, шлунково-кишкові (у більше ніж половини немовлят з пізнім дефіцитом вітаміну К раптово виникають внутрішньочерепні крововиливи)

Примітка:

* – механізми, за допомогою яких антиконвульсивні та протитуберкульозні препарати викликають кровоточивість, не є чітко зрозумілими, але ці порушення є наслідком дефіциту вітаміну К і їм можна запобігти шляхом введення вітаміну К матері протягом останніх 2–4 тижнів вагітності. Якщо вітамін К вводиться після народження, то можна не запобігти кровотечі, асоційованій з раннім дефіцитом вітаміну К, особливо якщо вагітна не отримувала вітамін К [3].

** – прогноз визначається об'ємом крововтрати, локалізацією кровотечі та гестаційним віком новонародженого. Внутрішньочерепні крововиливи (ВЧК) є причиною практично всіх смертних випадків, асоційованих із пізнім дефіцитом вітаміну К.

*** – ВЧК, асоційовані з раннім дефіцитом вітаміну К, зустрічаються рідко; причинами ВЧК бувають інші проблеми, особливо тромбоцитопенія, однак якщо ВЧК спричинив дефіцит вітаміну К, то прогноз може бути фатальним [2].

Яким чином можна підтвердити діагноз?

Лабораторним підтвердженням геморагічної хвороби новонароджених є коагуляційні дослідження.

Які лабораторні обстеження є обов'язковими?

Первинне обстеження коагуляційне обстеження новонародженого з геморагічними розладами повинно включати протромбіновий час (ПТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ), рівень фібриногену та кількість тромбоцитів. У дітей із дефіцитом вітаміну К у крові визначається подовжений ПТЧ при нормальній кількості тромбоцитів та рівні фібриногену. Подовжений протромбіновий час, як правило, є першим результатом лабораторного визначення, що вказує на недостатній рівень у крові вітаміну К, однак підтвердити діагноз, за допомогою цього визначення неможливо. Пролонгований протромбіновий час є єдиним лабораторним доказом у пацієнтів із помірним дефіцитом вітаміну К. Однак, якщо дефіцит вітаміну К є серйозним, як ПТЧ, так і аЧТЧ може бути пролонгованим. Додаткове тестування рідко необхідно для підтвердження діагнозу [1–3].

Діагноз КАДК підтверджується, якщо введення вітаміну К зупиняє кровотечу і зменшує значення ПЧ.

Які додаткові лабораторні дослідження можуть бути рекомендованими?

Якщо потрібно підтвердження, тестування може включати пряме вимірювання рівнів вітаміну К. Але низький рівень вітаміну К у новонароджених не дозволяє використовувати його рутинне визначення з діагностичною метою.

Рівні PIVKA II збільшуються при кровотечах, асоційованих з дефіцитом вітаміну К, але це дослідження, як правило, недоступне у лікарняних лабораторіях. У випадках тромбоцитопенії або подовженого часу аЧТЧ необхідно швидко з'ясувати можливі причини кровотечі, які характерні для неонатального періоду [2].

Як швидко змінюються лабораторні показники після введення вітаміну К?

Клінічний ефект парентерального вітаміну К швидкий, але не миттєвий, і може дати результати через декілька годин.

Коагуляційні фактори повинні збільшуватися через 6–12 годин після парентерального введення вітаміну К1 та через 1–2 години після парентерального введення.

Показник міжнародного нормованого співвідношення (МНО) коригується на 30–50% від норми через одну годину після внутрішньовенного введення, кровотеча зменшується через 20 хвилин*.

* – результати протромбінового часу у здорових індивідуумів варіюють в залежності від типу реагенту – тканинного фактора (тромбoplastину), використовуваного в різних лабораторіях. Показник МНО був введений в клінічну практику, щоб стандартизувати результати тесту ПТЧ. Виробники реагенту (тканинного фактора) для тесту ПТЧ зобов'язані вказувати МІЧ (міжнародний індекс чутливості) для реагентів. МІЧ показує активність тканинного фактора у даній виробленої партії реагента у порівнянні зі стандартизованим зразком. Значення МІЧ зазвичай – між 1,0 і 2,0. МНО розраховується, як відношення ПТЧ пацієнта до нормального ПТЧ, зведена в значення МІЧ використаного при тесті реагенту. МНО = (ПТО пацієнта/ПТВ норма)^{МІЧ}

Слід контролювати ефективність, вимірюючи протромбіновий час.

Які лабораторні дослідження можна використати для первинної дифдіагностики різних форм геморагічних розладів у новонароджених?

Згідно з даними *Cattivelli K et al. (2018)*, для первинної диференційної діагностики можуть бути використані дані ПТЧ, аЧТЧ, рівень тромбоцитів [4].

Необхідність додаткових обстежень?

Повна коагулограма і консультація гематолога потрібні, якщо клінічні та лабораторні дані свідчать про кровотечу, не пов'язану з дефіцитом вітаміну К.

Якщо підозрюють захворювання печінки, обов'язкові обстеження включають функціональні тести та візуалізацію. Серед диференціальної діагностики завжди повинні

розглядатися спадкові дефекти системи коагуляції.

Які форми вітаміну К існують на теперішній час?

Вітамін К являє собою групу ліпофільних і гідрофобних вітамінів. Вітамін К₁ (фітонадін) – жиророзчинний вітамін, що сприяє синтезу печінки таких факторів згортання: протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), компоненту плазматичного тромбoplastину (фактор IX) та фактору Стюарта (фактор X). Вітамін К₁ може бути неефективним у випадках важких захворювань печінки. К₂ (менахінон) синтезується кишковою флорою). К₃ (менадіон) є синтетичною водорозчинною формою, яка здатна спричиняти гемолітичну анемію [2].

Якими на теперішній час є висновки існуючих рекомендацій щодо профілактики геморагічної хвороби новонароджених?

Профілактичне введення вітаміну К₁ при народженні є ефективним засобом профілактики геморагічної хвороби новонароджених. Жоден інший препарат або лікування не вважаються прийнятним заміником швидкого поповнення вітаміну К. Підшкірне введення вітаміну К₁ має переваги над внутрішньом'язовим введенням новонароджених з кровотечею [1–3]. Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії, внутрішньом'язове введення вітаміну К₁ – найефективніший шлях профілактики новонароджених (разова доза вітаміну К, введена після народження, ефективно запобігає геморагічній хворобі). Ця профілактика потрібна навіть для здорових новонароджених, які не мають факторів ризику кровотечі.

Пероральне введення вітаміну К покращує результати коагуляційних показників впродовж 1–7 днів. Ефективність перорального введення вітаміну К у запобіганні класичної або пізньої форми КАДК не вивчена у рандомізованих дослідженнях [2]*.

* – Введення вітаміну К повинно проводитись згідно з рекомендаціями інструкції препарату.

Доношеним немовлятам, які вигодовуються виключно грудним молоком, слід рекомендувати доповнення харчування пероральною формою вітаміну К [1–3]. Профілактичне застосування вітаміну К оральним шляхом може виявитися недостатнім для немовлят із проблемами, пов'язаними з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, у тому числі жовчовивідною атрезією та холестазом. У цієї категорії немовлят, або немовлят від матерів, які приймали медикаменти, що впливають на метаболізм вітаміну К, пероральне уведення вітаміну К може перешкоджати його обміну [2].

Які схеми профілактичного введення вітаміну К наразі рекомендуються?

Рекомендація Комітету з харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) говорить про наступне введення вітаміну К у здорових новонароджених [2]:

- одна доза 1 мг вітаміну К₁ внутрішньом'язово (В/М) при народженні, або
- три дози 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, у віці 4–6 днів та у віці 4–6 тижнів або
- одна доза 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, а потім щотижнева доза 1 мг перорально протягом 3 місяців;
- для немовлят, котрі блюють протягом однієї години після введення вітаміну К, доречно повторити пероральне введення вітаміну К у попередній дозі.

Французьке товариство з неонатології з профілактичного введення вітаміну К дає такі рекомендації [2]:

- для доношених новонароджених: три дози 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, при виписці з пологового відділення та у віці 1 місяць;
- для недоношених дітей (вага при народженні >1500 г): щотижня доза 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого;
- для недоношених дітей (вага народження <1500 г): щотижнева доза сягає від 1 мг на 1500 г

ваги тіла; потім щотижневу дозу 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого;

- для немовлят, які не можуть приймати препарат перорально: використовуйте внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення з 50% зниженням дозування.

Які ускладнення можуть виникнути після введення вітаміну К?

До ускладнень, які виникають після внутрішньовенного введення вітаміну К, відносять анафілактичні реакції, гіпербілірубінемію або гемолітичну анемію після високих доз вітаміну К, а також гематоми на місці ін'єкції, якщо вітамін К призначають внутрішньом'язово [1–3].

На початку 90-х років було зареєстровано зв'язок між парентеральним введенням вітаміну К та розвитком раку у старших дітей; однак велике когортне дослідження та великий ретроспективний аналіз бази даних США не підтверджують цей зв'язок, тому Американська академія педіатрії підтримує і рекомендує звичайну профілактику КАВК вітаміном К.

Якщо батьки відмовляються від профілактичного введення вітаміну К, слід письмово документувати обговорення ризиків та переваг разом із відмовою батьків у медичній картці дитини [2]. Причини відмови батьків від профілактики, як правило, пов'язані з побоюваннями щодо підвищеного ризику раку, токсичності вітаміну К та навіть

підвищеного ризику аутизму. Багато батьків не мають збалансованої інформації про переваги вітаміну К проти обмежених ризиків побічних ефектів.

Що включають схеми лікування геморагічної хвороби новонароджених?

Вітамін К є основою для профілактики та лікування. Інші фактори коагуляції рідко потрібні. Значна кровотеча може потребувати використання свіжозамороженої плазми. Жоден інший препарат або лікування не вважаються прийнятним заміником швидкого поповнення вітаміну К. Підшкірне введення вітаміну К має переваги над внутрішньом'язовим введенням новонароджених з кровотечею (якщо це можливо згідно з інструкцією до препарату) [1, 2].

Які відмінності є у схемах лікування різних форм хвороби?

Див табл. 2.

Оскільки ефект вітаміну К не є миттєвим, пацієнту з тяжкою кровотечею буде потрібне введення факторів згортання крові при швидкій корекції їхнього дефіциту.

Якими є рекомендації щодо складу протигеморагічних засобів при лікуванні геморагічної хвороби?

Див табл. 3.

Табл. 2. Лікування різних форм геморагічної хвороби новонароджених

(відповідно до Jaffray J., et al. *The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2016, February; 21 (1): 44-49*)

Рання форма	Класична форма	Пізня форма
Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX и X), вітамін К (можливо, буде неефективним)	Парентеральний вітамін К (краще внутрішньовенно, якщо дозволяє інструкція) Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX и X) при активній кровотечі	Вітамін К Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX и X) при активній кровотечі. Рекомендантний фактор VIIa (при легких випадках, коли тільки подовжений протромбіновий час)

Табл. 3. Рекомендації щодо складу протигеморагічних засобів при лікуванні геморагічної хвороби

<p>Наказ МОЗ України від 28.11.2013 №1024 –Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні» (Документ з2110-13, чинний) [9]</p>	<p>Vitamin K Deficiency Bleeding. Author: Dharmendra J Nimavat, MD, FAAP; Chief Editor: Santina A Zanelli, MD... Updated: Dec 13, 2017 [2]</p>	<p>New, H. V., et al. C., the British Committee for Standards in Haematology (2016), Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol, 175: 784–828 [5]</p>	<p>Nowak-Gottl U., et al. Bleeding issues in neonates and infants – update 2015. Thrombosis Research, Volume 135, Supplement 1, 2015, Pages S41-S43 [6]</p>
<p>Лікування геморагічного синдрому:</p> <p>1) обов'язкові заходи:</p> <p>а) зупинити видиму/зовнішню кровотечу (механічно);</p> <p>б) уникати внутрішньом'язових ін'єкцій;</p> <p>в) ввести вітамін К₁ (10 мг) та етамзилат (5 мг/кг) внутрішньовенно;</p> <p>г) за наявності ознак триваючої шлунково-кишкової, легеневої кровотечі або кровотечі з місць ін'єкцій перелити свіжозаморожену плазму (СЗП) (10–20 мл/кг за 30 хвилин);</p> <p>ґ) у разі неефективності попередніх заходів для зупинки кровотечі за життєвими показаннями використати окремі фактори згортання крові (кріореципітат, рекомбінантний фактор VII тощо);</p> <p>д) коригувати наявні гемодинамічні порушення й анемію відповідно до пункту 3.6 цього розділу, додатка 3 цього Порядку;</p> <p>2) бажані заходи:</p> <p>коригувати тромбоцитопенію переливанням тромбоцитарної маси;</p> <p>3) критерій стабільності – повне або часткове (за умови стабільності всіх інших показників) припинення кровотечі</p>	<p>Одноразова доза парентерального вітаміну К, як правило, достатня для того, щоб зупинити кровотечу у випадках класичної форми дефіциту вітаміну К та повернути значення протромбінового часу (ПЧ) у межі нормальних значень.</p> <p>Введення вітаміну К в'єм може спричинити гематому внаслідок коагулопатії.</p> <p>Внутрішньовенне введення вітаміну К пов'язане з анафілатоїдними реакціями.</p> <p>Свіжу заморожену плазму можна використовувати у випадках помірних та сильних кровотеч.</p> <p>У лікуванні кровотеч, що загрожують життю, можуть використовуватися комплекси концентратів протромбіну (ПКК). Незважаючи на поступове застосування ПКК для новонароджених та немовлят зі значною кровотечею чи ризиком значної кровотечі, дані систематичного огляду та мета-аналізу показують, що остаточних доказів для рекомендацій щодо введення цих продуктів у цій популяції ще недостатньо</p>	<p>Одна доза внутрішньом'язового вітаміну К після народження ефективно запобігає класичній формі геморагічної хвороби новонародженого.</p> <p>Негайно вводиться вітамін К підшкірно (в/в або п/ш), якщо підозрюється кровотеча через дефіцит вітаміну К або є серйозні, незрозумілі неонатальні кровотечі. Введення СЗП можна розглядати при кровотечі помірного або важкого ступеня.</p> <p>Оскільки кровотеча при класичній формі геморагічної хвороби зазвичай не небезпечна для життя, єдиної дози парентерального вітаміну К досить, щоб зупинити кровотечу і повернути значення протромбінового часу в контрольний діапазон. Невідкладне лікування показано при серйозних крововиливах</p> <p>Немає доказів, що підтверджують рутинне профілактичне використання свіжозамороженої плазми, щоб спробувати усунути аномалії гемостазу у новонароджених, які не мають кровотеч (1С).</p> <p>СЗП може принести користь новонародженим з клінічно значущою кровотечею (включаючи масивну втрату крові) (2С).</p>	<p>Вітамін К рекомендується кожному новонародженому з кровотечею, оскільки це може бути наслідком неефективної чи пропущеної профілактики.</p> <p>СЗП або різні специфічні концентрати факторів згортання крові. Чотирикомпонентний препарат протромбінового комплексу кращій, ніж СЗП (мало доказів)</p> <p>Антифібринолітична терапія у дітей під час епізодів гострої кровотечі або хірургічних процедур*</p>

Примітка. Антифібринолітик (tranexamic acid) може використовуватися у педіатричній кардіохірургії [7]. Згідно з даними Marchili M. R. et al. (2018), при тяжкій формі геморагічної хвороби новонароджених внутрішньовенний вітамін К вводили разом із інфузією tranexamic acid [8].

Умови транспортування дітей з ВЧК?

Діти з ознаками ВЧК можуть потребувати транспортування до дитячої лікарні III рівня після проведення стабілізаційних заходів і підшкірного введення вітаміну К та інших аспектів підтримувальної терапії (згідно з Наказом МОЗ України від 28.11.2013 № 1024 «Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні» [Документ з2110-13, чинний]).

Якими повинні бути умови виписки дітей після кровотечі?

У дітей прояви кровотечі після введення вітаміну К можуть мати інше походження, окрім дефіциту вітаміну К.

Перед випискою дитини необхідно перевірити рівень гематокриту.

До виписки слід переконатись у стабільності клінічних даних, особливо неврологічних проявів. Незначні ознаки кровоточивості,

асоційованої з дефіцитом вітаміну К, які успішно піддалися лікуванню, можна контролювати в амбулаторних умовах.

Схема катamnестичного спостереження залежить від проявів і важкості патології, рівня гематокриту та наявності будь-яких неврологічних відхилень [8].

Повний перелік літератури на сайті extempore.info

