

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А.В.

Реферат на тему:

Геморрагическая болезнь новорожденных.

Выполнила: клинический ординатор

Краханова Т.А.

Красноярск, 2015

Оглавление

1. Введение	3
2. Эпидемиология	4
3. Этиология и патогенез	4
4. Факторы риска развития ГрБН	6
5. Классификация	8
6. Клиническая картина	8
7. Диагностика	9
8. Дифференциальная диагностика	10
9. Лечение	11
10. Профилактика	13
11. Прогноз	13
12. Заключение	13
13. Список литературы	15

Введение

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) (код МКБ – P53) или витамин-К-дефицитный геморрагический синдром – приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К.

В настоящее время у новорожденных актуальна проблема нарушений в системе гемостаза, сопровождающихся гипокоагуляцией. Наиболее часто эти нарушения встречаются у детей, нуждающихся в проведении интенсивной терапии, в том числе у недоношенных детей, у новорожденных, перенесших внутриматочную гипоксию, или рожденных в асфиксии. Нарушения в системе гемостаза следует рассматривать как общую патологическую закономерность тяжелых состояний новорожденных и фактор повышенного риска летальности и инвалидизации.

Среди коагулопатий, специфичных для периода новорожденности, клинически проявляющихся развитием геморрагического синдрома и представляющих определенные сложности в прогнозировании, профилактике, диагностике и лечении, необходимо выделить кровотечения, обусловленные дефицитом витамина К (геморрагическая болезнь новорожденного, витамин К-дефицитные кровотечения).

Термин "геморрагическая болезнь новорожденных" появился в 1894 г. (Townsend, 1894) для обозначения кровотечений у новорожденных, не связанных с травматическим воздействием или гемофилией. Позднее было показано, что причиной многих таких кровотечений является дефицит витамина К, в связи с чем более точным термином стал считаться "витамин К-дефицитное кровотечение" ["vitamin K deficiency bleeding" (VKDB)].

Эпидемиология

Частота выявления геморрагической болезни новорожденных составляет 0,25-1,5. Без профилактики частота ранней и классической ГрБН составляет 0,25 – 1,7%, поздней – 4,4 – 7,2 на 100 000 новорожденных. В странах, где витамин К назначается парентерально непосредственно после рождения, частота ГрБН равна 0,01% и менее. Частота заболевания не зависит от пола и расы ребенка.

Этиология и патогенез

Биологическая роль витамина К состоит в активировании гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), антигемофильном глобулине В (фактор IX) и факторе Стюарта-Прауэра (фактор X), а также в антипротеазах С и S плазмы, играющих важную роль в антисвертывающей системе, а также в остеокальцине и других белках.

При недостатке витамина К в печени происходит синтез неактивных факторов II, VII, IX и X, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови. В природе встречается несколько типов витамина К. Витамин К1 или филлохинон широко представлен в продуктах питания (зеленые овощи, растительные масла, молочные продукты). Витамин К2 или менахинон синтезируется кишечной микрофлорой и всасывается в крайне малых количествах. Одним из путей преобразования витаминов К1 и К2 в депонированную форму является их метаболизирование в кишечнике в менадион (витамин К3). Из циркулирующего в крови менадиона затем во внепеченочных тканях синтезируется депонированная форма - менахинон-4. Менадион – синтетический водорастворимый аналог витамина К, иногда называемый витамином К3, в настоящее время не используется для профилактики ГрБН в развитых зарубежных странах. Менадион действует не сам, а пройдя метаболический путь превращения в печени в филлохинон (К1) и менахинон (К2), поэтому эффект его после поступления в организм развивается медленно. Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины очень низкие.

Материнско-плодовый градиент для витамина К1 составляет 30:1, вследствие чего концентрация витамина К в крови плода и запасы его к моменту рождения крайне малы. Уровень витамина К1 в крови пуповины варьирует от очень низкого (<2 мг/мл) до неопределяемого. Витамин К2 в печени у новорожденных практически не обнаруживается или встречается в крайне низких количествах. Эта форма витамина начинает накапливаться постепенно в течение первых месяцев жизни. Возможно, у детей, находящихся на грудном вскармливании, витамин К2 накапливается медленнее, так как преобладающая у них микрофлора кишечника (*Bifidumbacterium*, *Lactobacillus*) не синтезирует витамин К2.

Бактерии, которые продуцируют витамин К2, - *Bacteroides fragilis*, *E.coli*, более распространены у детей, получающих искусственные молочные смеси

Кроме того, витамин К относится к группе жирорастворимых, поэтому всасывание его в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. Возможности депонирования

витамина К в организме очень низкие, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания очень короткий. Вследствие всего вышперечисленного дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро. У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30-60% от уровня взрослых. Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6 неделе жизни. Практически у всех здоровых доношенных новорожденных в первые пять дней жизни отмечается сопряженное снижение уровня прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и плазминогена. Для новорожденного единственным источником витамина К является его экзогенное поступление: с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата. Количество витамина К, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания. Уровень витамина К1 в грудном молоке составляет от 1 до 10 мкг/л, в среднем 2-2,5 мкг/л, что существенно ниже чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л - в смесях для доношенных детей; 60-100 мкг/л - в смесях для недоношенных). Таким образом, новорожденные дети в силу своих физиологических характеристик свертывающей системы и метаболизма витамина К, имеют предрасположенность к развитию витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома. При этом значимыми факторами, способствующими развитию ГрБН, являются исключительное грудное вскармливание и отсутствие профилактического назначения витамина К сразу после рождения.

Факторы риска развития геморрагической болезни новорожденных

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка.
3. Хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении.
4. Родовая травма.
5. Задержка внутриутробного развития.
6. Роды путем операции кесарева сечения.
7. Недоношенность.
8. Применение антибиотиков широкого спектра действия.

9. Длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К.

10. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К:

- синдром мальабсорбции (муковисцидоз, диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 нед);
- синдром короткой кишки;
- холестаз.

11. Прием матерью во время беременности лекарственных средств:

- антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумаринов, варфарин);
- противосудорожных препаратов (барбитураты, карбамазепин, фенитоин и др.);
- больших доз антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспорины);
- противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин);
- нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др. тромбоцитарные ингибиторы).

12. Преэклампсия.

13. Заболевания матери (заболевания печени и кишечника).

Классификация.

Выделяют 3 формы ГрБН в зависимости от возраста манифестации симптомов:

- раннюю;
- классическую;
- отсроченную (позднюю).

В основе развития кровоточивости при всех формах болезни лежит дефицит витамина К. Однако факторы риска и причины развития симптомов при разных формах отличаются.

Клиническая картина

1. Ранняя форма - симптомы появляются в течение 24 часов после рождения. Ранняя форма часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К. Эта форма болезни не может быть предупреждена путем назначения витамина К после родов. Характерны кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники.

2. Классическая форма проявляется кровоточивостью на 2-7 сутки жизни. Наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны желудочно-кишечные кровотечения, кожные геморрагии, кровотечения из пупочной ранки, кровотечения из носа и нарушение свертывания крови в местах инъекций. Внутричерепные кровоизлияния менее типичны для классической формы ГрБН .

3. Отсроченная или поздняя форма характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяцев жизни, хотя, как правило, манифестация приходится на возраст 2- 12 недель. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после рождения. В половине случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (холестаза, синдром мальабсорбции). При этой форме часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (50 – 75 %), кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и т.д.

Диагностика

1. Общий анализ крови с определением тромбоцитов;
2. Коагулограмма: фибриноген, протромбиновое время (или протромбиновый индекс (ПТИ) или международное нормализованное отношение (МНО)), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников;
4. Нейросонография (НСГ).

Для ГрБН характерно:

1. Удлинение протромбинового времени, часто в 4 раза и более, снижение ПТИ, повышение

МНО;

2. Удлинение АЧТВ;

3. Нормальное тромбиновое время;

4. Как правило, нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

Прямые лабораторные тесты, которые могли бы отвергнуть или подтвердить в клинической практике дефицит витамина К, практически отсутствуют. Определение витамина К не представляет собой диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у новорожденных. В диагностике дефицита витамина К может помочь определение уровня PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonism). Дефицит витамина К сопровождается повышением уровня аномальных форм К-зависимых факторов свертывания крови, к которым, относится декарбоксилированная форма протромбина: PIVKA-II. В разных исследованиях показано, что от 10 до 52% новорожденных, не зависимо от гестационного возраста, имеют повышенный уровень PIVKA-II в пуповинной крови. К 3-5 дню жизни высокий уровень PIVKA-II обнаруживается у 50- 60% детей, находящихся на грудном вскармливании и не получивших профилактического введения витамина К. В случае адекватного обеспечения ребенка витамином К, уровень PIVKA-II снижается ко 2-3-й неделе жизни. Данный тест может помочь в диагностике скрытого дефицита витамина К, однако, он не отнесен к основным диагностическим маркерам ГрБН на практике.

NB! Для ГрБН характерно удлинение протромбинового времени на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени и прекращением кровотечения после введения витамина К (Уровень доказательности А).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ГрБН проводят с заболеваниями, проявляющимися геморрагическим синдромом у новорожденных, а также с рядом заболеваний, не связанных с нарушением гемостаза:

- Синдром проглоченной крови. Для исключения кровотечения из ЖКТ показано проведение пробы Апта-Даунера: кровянистые рвотные массы или кал разводят водой и получают розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1% раствора натрия гидроксида. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 минуты) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А (свойственного материнской крови), а сохранение розового цвета – о наличии гемоглобина ребенка (щелочно-

резистентный фетальный гемоглобин);

- Врожденные коагулопатии;
- Тромбоцитопении/тромбоцитопатии;
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС);
- Другие причины кровотечений (травмы, эрозии, папилломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др.).

Лечение

Главная цель лечения – прекратить кровотечение!

- Любому новорожденному с подозрением на ГрБН незамедлительно должен быть введен витамин К, не дожидаясь лабораторного подтверждения.
- Если заболевание манифестировало вне стационара, показана срочная госпитализация.
- При кровоточивости рекомендовано одновременное введение свежезамороженной плазмы и Менадиона натрия бисульфита ("Викасол"). Эта рекомендация обусловлена тем, что Менадион натрия бисульфит является в настоящее время единственным зарегистрированным в нашей стране препаратом для лечения витамин-К-дефицитных кровотечений, и его действие начнется только через 8-24 часа после введения.
- Правила применения 1% раствора Менадиона натрия бисульфит: – Вводится только внутримышечно; – Суточная доза препарата составляет: для новорожденных - 1-1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут), но не более 4 мг/сут; для детей до 1 года - 2-5 мг/сут; – Кратность введения: возможно как однократное, так и 2-3 раза в сутки – Длительность курса лечения - от 2-3 дней до 3-4 дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-х дневного перерыва; – Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоз, гемолитическая болезнь новорожденных. С осторожностью - при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; – Токсическое действие. Менадион обладает окисляющим действием на фетальный гемоглобин, приводя к гемолизу, образованию метгемоглобина и телец Гейнца в эритроцитах. По-видимому, это связано с нарушением метаболизма глутатиона и усиливается недостаточной антиоксидантной защитой у новорожденных и, особенно, недоношенных детей. В связи с этим, высокие дозы (более 10 мг) и длительное назначение препарата (более 3 дней) не рекомендуются; – Необходимо использовать Менадион натрия бисульфит тех производителей, которые разрешают его применение у новорожденных. Например, препарат "Викасол", произведенный ООО "Эллара",

согласно оригинальной инструкции к нему, противопоказан для новорожденных и детей до 1 года, в отличие от аналогичного препарата других производителей.

- Свежезамороженная плазма вводится в дозе 10-15 мл/кг. Трансфузия свежезамороженной плазмы должна быть начата в течение 1 часа после ее размораживания и продолжаться не более 4 часов.
- Вместо плазмы возможно использование концентрированного препарата протромбинового комплекса. Назначение его должно быть мониторировано из-за риска тромбоэмболических осложнений.

Следует помнить, что согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» не допускается переливание свежезамороженной плазмы вирус (патоген) инактивированной реципиентам детского возраста, находящимся на фототерапии. Связано это с тем, что одна из технологий обеспечения вирусинактивации плазмы выполняется путем добавления в плазму метиленового синего, который связывается нуклеиновыми кислотами вирусов, а затем активируется светом с длиной волн 590 нм с выделением синглетного кислорода, разрушающего нуклеиновые кислоты вируса. Далее метиленовый синий из плазмы удаляется абсорбирующим фильтром. Длина волны света, активирующего метиленовый синий, не очень отличается от длины волн света, используемого при фототерапии. Тогда, теоретически, при фототерапии есть риск дальнейшей активации остатков метиленового синего с образованием атомарного кислорода и соответствующими последствиями уже в организме ребёнка, поэтому на время трансфузии вирусинактивированной плазмы следует прекратить фототерапию.

Профилактика

- Профилактику проводят только новорожденным из группы риска.
- 1% раствор викасола в/м однократно из расчета 0,1 мл/кг в течение первых 24 часов жизни

Прогноз

- При отсутствии легочного кровотечения и внутричерепных кровоизлияний, как правило, благоприятный.

- При наличии внутричерепного кровоизлияния прогноз определяется локализацией и выраженностью кровоизлияния.
- Смертность при поздней ГрБН в случае развития внутричерепных кровоизлияний составляет 15 – 20 %, а неблагоприятные отдаленные последствия (двигательный и интеллектуальный дефицит) отмечаются у 20 – 50 %.

Заключение

ГрБН - серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу или инвалидизации, особенно в случае развития его поздней формы. Необходимо учитывать, что формирование тяжелых внутричерепных кровоизлияний при поздней форме ГрБН можно предотвратить, проводя своевременную профилактику.

Накопленный опыт убеждает в необходимости профилактического назначения препаратов витамина К всем новорожденным в первые часы после рождения и сохранения настороженности в отношении поздней формы ГрБН.

Список литературы

1. Нароган М. В., Карпова А. Л., Строева Л. Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Лекарственный справочник ГЭОТАР 2015г
2. Дегтярев Д. Н., Карпова А. Л., Мебелова И. И., Нароган М. В., Романенко В. А., Сапун О. И., Строева Л. Е. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных // Клинические рекомендации. Москва 2015г
3. Крастелёва И. М., Шишко Г. А., Севрук О. В., Тимошина Л. А. Проблемы лечения геморрагической болезни у новорожденных // Журнал «Медицинские новости» №9 - 2014г
4. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных // Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных 2014г
5. Дегтярев Д. Н., Карпова А. Л., Мебелова И. И., Нароган М. В., Романенко В. А., Сапун О. И., Строева Л. Е. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных// Журнал «Неонатология: новости, мнения, обучение» 2015. № 2. С. 75-86
6. Дмитриев В. В., Дмитриев Е. В. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных // Журнал «Здравоохранение» №4 - 2014г