



Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет
Навчально-науковий медичний інститут

6024 Методичні вказівки
до практичного заняття
на тему *«Геморагічна хвороба новонароджених»*
із дисципліни **«Педіатрія»**
(згідно з умовами Болонського процесу)
для здобувачів спеціальностей *I2 «Медицина» та*
II «Стоматологія»
очної форми здобуття вищої освіти

Суми
Сумський державний університет
2024

Методичні вказівки до практичного заняття на тему «Геморагічна хвороба новонароджених» із дисципліни «Педіатрія» / укладачі: О. К. Редько, С. В. Попов, І. І. Школьна. – Суми : Сумський державний університет, 2024. – 40 с.

Кафедра педіатрії НН МІ

ЗМІСТ

Список скорочень	4
Вступ	5
Навчальна мета	5
Міжнародна номенклатура факторів згортання крові.....	5
Визначення	6
Етіопатогенез	7
Класифікація ГрХН	10
Клінічні прояви	11
Лабораторна діагностика ГрХН	18
Диференціальний діагноз	19
Профілактика дефіциту віт. К у новонароджених.....	25
Лікування геморагічної хвороби новонароджених	29
Задача.....	31
Клінічний випадок	32
Тестові завдання	36
Список використаної літератури	39

Список скорочень

Віт. К – вітамін К

ВЧК – внутрішньочерепний крововилив

ГрХН – геморагічна хвороба новонароджених

КВГрХН – класичний варіант геморагічної хвороби новонароджених

РВГрХН – ранній варіант геморагічної хвороби новонароджених

ПВГрХН – пізній варіант геморагічної хвороби новонароджених

ПДФ – продукти деградації фібрину

СЗП – свіжозаморожена плазма

Вступ

Геморагічна хвороба новонароджених (ГрХН) – первинна коагулопатія, що пов’язана з нестачею вітаміну К. Вторинні К-залежні коагулопатії виникають внаслідок уражень печінки, холестазів, тривалого парентерального харчування, мальабсорбції, масивної антибактеріальної терапії.

ГрХН була описана в 1894 лікрем Таунсендом (Townsend) як «некласична гемофілія – спонтанні кровотечі у здорових немовлят». У 1929 р. датський біохімік Хенрік Дам (Henrik Dam) виділив жиророзчинний вітамін, припустивши, що цей вітамін є фактором, що впливає на згортання крові. У 1935 році вітамін названо вітаміном К (coagulations vitamin) через його роль у згортанні крові, також визначені вітамін К-залежні фактори згортання – II, VII, IX і X.

Для більш точного визначення причини захворювання у зарубіжній практиці з 1999 року замість «геморагічна хвороба новонародженого» використовується термін «вітамін-К-дефіцитні кровотечі» (vitamin K deficiency bleeding – VKDB). Термін «VKDB» замінив назву «ГрХН», оскільки кровотеча внаслідок дефіциту вітаміну К може трапитись і в постнатальний період.

Клінічні ознаки ГрХН розвиваються приблизно у 1,5 % новонароджених. Вітамін-К-недостатність без кровотечі виникає у 50 % дітей молодше 5 днів.

Навчальна мета

Навчитись запідозрювати та проводити диференціальну діагностику ГрХН; уміти призначати лікування та надавати невідкладну допомогу новонародженому з кровотечею та / або іншими ознаками геморагічних розладів.

Міжнародна номенклатура факторів згортання крові

I Фібриноген*

II Протромбін*

- III Тканинний тромбопластин, тканинний фактор
 - IV Іони кальцію
 - V Проакцелерин*, Ас-глобулін
 - VI Акцелерин (вилучений із використання)
 - VII Проконвертин*
 - VIII Антигемофільний глобулін А
 - IX Крістмас-фактор, плазмений тромбопластиновий компонент, антигемофільний фактор В*
 - X Фактор Стюарта–Прауера*
 - XI Антигемофільний фактор С
 - XII Фактор Хагемана, фактор контакту*
 - XIII Фібриназа, фібринстабілізуювальний фактор
- Додаткові фактори**
- Фактор Вілебранда
 - Фактор Флетчера, плазмений прекалікреїн
 - Фактор Фітцджеральда, високомолекулярний кініноген
- Примітка: *фактори, що синтезуються в печінці

Визначення

Геморагічна хвороба новонароджених – це розлад гемостазу, за якого параметри коагуляції швидко регулюються дотацією віт. К. Клінічні особливості її подібні до інших порушень гемостазу і охоплюють крововиливи, кровотечі слизової оболонки, кровотечі після інвазивних процедур, внутрішньочерепні кровотечі або ознаки внутрішніх кровотеч.

Які форми віт. К відомі на сьогодні?

Вітамін К являє собою групу ліпофільних і гідрофобних вітамінів. Віт. К₁ (фітонадін) – жиророзчинний вітамін, що сприяє синтезу печінки таких факторів згортання: протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), компонента плазмового тромбопластину (фактор IX) та фактора Стюарта (фактор X). Віт. К₁ може бути неефективним у разі тяжких захворювань печінки. К₂ (менахінон) синтезується кишковою

флорою). К₃ (менадіон) є синтетичною водорозчинною формою, яка здатна спричиняти гемолітичну анемію.

Етіопатогенез

Коротка характеристика віт. К

- Віт К жиророзчинний, існує у кількох формах (К₁, К₂, К₃, ...), які подібні за структурою й біологічними властивостями.
- У природі знайдені тільки дві форми віт. К: виділений з люцерни віт. К₁ і виділений з гниючого рибного борошна К₂.
- Крім природних вітамінів К, нині відома низка похідних нафтохінону, що володіють антигеморагічною дією, які отримані синтетичним шляхом. До них відносять такі сполуки: віт. К₃ (2-метил-1,4-нафтохінон), віт. К₄ (2-метил-1,4-нафтогідрохінон), віт. К₅ (2-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон), віт. К₆ (2-метил-1,4-діамінонафтохінон), віт. К₇ (3-метил-4-аміно-1-нафтогідрохінон).

Джерелом віт. К можуть бути зелені листя рослин, ягоди горобини, печінка. Віт. К виявлений у зелених листкових овочах – шпинат і латук; у капустяних – кормовій, білокачанній, цвітній, броколі і брюссельській капусті; у таких рослинах, як кропива, рутка лікарська, пшениця (висівки) та інші злаки; в авокадо, ківі й бананах, у м'ясі; коров'ячому молоці та молочних продуктах; у яйцях; сої та продуктах з неї. Оливкова олія містить значну кількість віт. К.

Добова потреба віт. К:

- для дорослої людини – 1–1,5 мг.
- дітям до 6 міс. віку – 20,0 мкг.

Біологічна роль віт. К полягає в активуванні процесу гамма-карбоксілювання залишків глютамінової кислоти: у протромбіні (II фактор), проконвертині (VII), антигемофільному глобуліні В (IX), факторі Стюарт-Проуера (X), а також у білках С та S плазми, що беруть участь у антизгортальних механізмах, в остеокальцині та деяких інших білках. За нестачі віт. К вихідні поліпептиди факторів II, VII, IX і X-фактори (Protein induced by

vitamin K-absence – PIVKA) синтезуються в гепатоцитах новонародженого зі звичайною інтенсивністю та в нормальних кількостях, але залишаються структурно незавершеними і не здатні зв'язувати іони кальцію та повноцінно брати участь у згортанні крові, тобто у печінці утворюються неактивні акарбокси – II, VII, IX та X- фактори (PIVKA), які не здатні пов'язувати Ca^{++} .

Віт. К дуже погано проникає через плаценту, рівні його в пуповинній крові завжди нижчі, ніж у матері. Нерідко у новонароджених виявляють практично нульовий рівень віт. К. На жаль, не завжди можна передбачити, у якої дитини така ситуація. Ступінь депресії факторів II, IX, X зменшується під час прикладання дитини до грудей та під час пізнього перетинання пуповини.

Фактори, що сприяють K-гіповітамінозу у новонароджених (мають значення за раннього та класичного варіантів ГРХН):

а) *медикаментозні*: призначення матері антикоагулянтів непрямой дії (з групи неодикумарину); фенобарбітал, дифенін та ін.; антибіотики широкого спектра дії;

б) *патології матері*: гестоз на тлі низького синтезу естрагенів, гіповітаміноз К при гепато- та ентеропатії;

в) *з боку новонародженого (важливо за класичного та пізнього варіантів)*: передчасне народження (у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла невисокий рівень синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів згортання крові печінкою); перенесена гіпоксія, асфіксія в пологах, пологова травма; відчутність чи недостатність ентерального годування; тривале парентеральне годування; антибактеріальна терапія препаратами широкого спектра дії.

У багатьох доношених із К-вітамін дефіцитом виявити провокуючі фактори не вдається. Тому ще 1960 року Американська академія педіатрії рекомендувала всім, без винятку, новонародженим відразу після народження призначати віт. К.

В організм людини віт. К надходить у вигляді філохінону (2-метил, 1,3-фітіл-14-нафтохінон) – це віт. К₁, який міститься в рослинній їжі. Мінімальна добова потреба у К₁ – 2 мкг/кг. До того ж мікрофлора кишківника синтезує менахінон – вітамін К₂, але у дорослих він мінімально або взагалі не всмоктується з кишківника, тоді як у немовлят усмоктується і є важливим джерелом віт. К для організму. Тому у новонароджених і немовлят діарея, приймання антибіотиків, що пригнічують мікрофлору кишківника, можуть викликати дефіцит віт. К і геморагії. У молозиві та жіночому молоці віт. К₁ міститься в середньому 2 мкг/л, у коров'ячому – 5–10 мкг/л, а в адаптованих молочних сумішах – до 50 мкг/л. Тому зрозуміло, що жіноче молоко не може забезпечити потреби новонародженого у віт. К і необхідний його кишковий синтез мікрофлорою. Становлення мікрофлори кишківника в перший тиждень життя відбувається поступово, синтез нею віт. К₂ у перші дні життя недостатньо активний.

Під час природного вигодовування кишківника заселяється *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Clostridium* – флорою, що практично не здатна синтезувати віт. К₂. Синтез віт. К₂ у кишківнику відбувається переважно *Bacteroides fragilis* та деякими *Escherichia coli* – флорою, яка більш активно та успішно заселяється під час штучного вигодовування. Недостатнє утворення в кишківнику дитини віт. К – важлива ланка патогенезу, особливо пізнього варіанта ГрХН.

Отже, *основними причинами дефіциту К-залежних факторів у новонароджених є:*

1) низький синтез віт. К у кишківнику через відсутність мікрофлори, яка синтезує менахінон; стерильний при народженні, кишківник швидко колонізується мікрофлорою, яка (за сприятливих умов із 3-ї доби) починає синтезувати віт. К₂, який у «грудничків» зазвичай добре всмоктується і засвоюється;

2) недостатнє всмоктування віт. К через дефіцит жовчі – тільки початок ентерального харчування в достатньому об'ємі стимулює синтез та екскрецію жовчі;

- 3) порушення процесів карбоксилювання;
- 4) ураження незрілої паренхіми печінки;
- 5) наявність ДВЗ (пусковий фактор, збільшення потреби).

Класифікація ГрХН

Дефіцит віт. К призводить до розвитку ранньої (перші 24 години життя), класичної (2–7-ма доба життя) і пізньої (у віці 2–24 тижнів) ГрХН.

Факторами ризику раннього варіанта ГрХН (РВГрХН) є призначення матері антикоагулянтів, протисудомних препаратів, антибіотиків широкого спектра дії, гестоз на тлі низького синтезу естрогенів, гепато- та ентеропатії, дисбіози та дисбактеріози кишківника у матері.

Класичний варіант ГрХН (КВГрХН) розвивається у 0,25–1,7 % дітей, які не отримали відразу після народження профілактично віт. К. Ризик розвитку класичної ГрХН обумовлений фізіологічним зниженням рівня віт. К-залежних факторів згортання крові у віці 48–72 годин.

Ранній і класичний варіанти ГрХН менш небезпечні фатальними наслідками, оскільки новонароджені в ранньому неонатальному періоді зазвичай ще перебувають під медичним наглядом.

Пізній варіант ГрХН (ПВГрХН) найчастіше розвивається упродовж перших 2–8 тижнів, рідше до 24 тижнів життя. Усіх дітей об'єднує ряд взаємопов'язаних між собою анамнестичних та клінічних даних та факторів ризику, які можуть сприяти виникненню ПВГрХН.

Уперше ПВГрХН ідентифіковано у 70-х роках 20 століття. До 1960-х років ГрХН вважалася ризиком лише раннього неонатального періоду. У 1966-му році з'явилися перші повідомлення з Тайланду про вітамін-К-дефіцит у немовлят 4–8 тижнів життя – тепер це відомий ПВГрХН, або late-VKDB. У 1977-му Bhanchet і колеги, підбивши підсумки досліджень 93 постраждалих тайських немовлят, визначили дві

особливості ПВГрБХН: 1 – до захворювання схильні діти, які вигодовуються тільки грудним молоком (98 % серед досліджуваних); 2 – висока частота внутрішньочерепних крововиливів (63 % серед досліджуваних) у немовлят із ПВГрХН. Надалі з'явилося багато публікацій у Південно-Східній Азії та Австрії, присвячених ПВГрХН, а в 1983-му році з'явилися повідомлення про «повернення late-VKDB до Сполученого Королівства». У зростанні захворюваності було звинувачено зниження практики вітамін-К-профілактики ГрХН і посилення тенденції до «тільки грудного вигодовування». З початку 1990-х років у більшості країн світу, зокрема й тих, що розвиваються, проводиться профілактика геморагічної хвороби. Відносний ризик розвитку пізньої ГрХН у 81 раз вищий серед дітей, які не отримують віт. К – профілактично внутрішньо-м'язово, ніж у дітей, які отримують його.

Порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів згортання крові при ПВГрХН може виникати вторинно, унаслідок захворювань печінки (гепатит, атрезія жовчних ходів тощо), тривалого парентерального харчування або синдрому мальабсорбції.

Клінічні прояви

Рання ГрХН може розпочатись ще внутрішньоутробно. При народженні у дитини виявляють шкірні геморагії, кефалогематому або внутрішньочерепні крововиливи при нейросонографії. Шкірний геморагічний синдром може бути особливо вираженим у передлежачій частині (сідниці, крововиливи під апоневроз та ін.), на місці накладання електродів під час моніторного спостереження. Як прояв РВГрХН можливі легеневі кровотечі, крововиливи в печінку, селезінку, надниркові залози, мелена. У переході фізіологічного вітамін-К-дефіциту в геморагічний синдром провокуючу роль відіграють асфіксія, пологова травма.



Рисунок 1 – Петехіальний висип



Рисунок 2 – Екхімози

Класична ГрХН. 1 випадок на 75–400 новонароджених. Типові *мелена та криваве блювання (гематемезис)*. Можуть бути шкірні геморагії (екхімози, петехії, рис. 1, 2), кровотечі після відпадання залишку пуповини, у хлопчиків після обрізання крайньої плоті. Рідше спостерігаються носові кровотечі, збільшення розміру кефалогематоми, крововилив під апоневроз. У дітей із тяжкою гіпоксією та пологовими травмами дефіцит віт. К може проявлятися й у вигляді внутрішньочерепних крововиливів, а також внутрішніх гематом, легневих або інших кровотеч.

Мелена (лат. *melaena*, від грец. μέλαινα νόσος – «чорна хвороба»; синоніми: чорна хвороба Гіппократа, дьогтьоподібний стілець). Мелена – кишкова кровотеча, що діагностується з виявлення на пелюшці навколо калових мас рожевого обідка. У новонароджених із меленою може розвинути гіпербілірубінемія через посилений розпад еритроцитів у кишківнику. Мелена може супроводжуватися і кривавим блюванням. Причина мелени – утворення невеликих виразок на слизових шлунка та 12-палої кишки через надлишок у новонароджених глюкокортикоїдів унаслідок родового стресу, які призводять до ішемії шлунка та кишки.

Мелену в немовлят першого дня життя необхідно диференціювати від «синдрому заковтнутої крові» матері, який буває у одного з трьох дітей, які мають у перший день життя кров у калі. Для цього використовують **тест Апта**: кров'яні блювотні маси або кал розводять водою і отримують рожевий розчин, що містить гемоглобін. Центрифугують. Потім 4 мл надосадової рідини змішують з 1 мл 1 % розчину гідрату окису натрію. Зміна кольору рідини (оцінка через 2 хв) на коричневий свідчить про наявність у ній гемоглобіну А, тобто материнської крові. Збереження рожевого кольору – наявність гемоглобіну дитини (лужно-резистентний Hb F) – це про мелену.

За рясної або рецидивуючої мелени, кровотечі з ануса необхідно виключити аноректальну травму, папіломи, ангиоматоз кишківника тощо.

Пізня ГрХН. Статистичні дані про частоту ПВГрХН дуже різноманітні і залежать від соціуму й насамперед від «обов'язковості» профілактики ГрХН у конкретній країні. Частота ПВГрХН коливається від 4 до 10 на 10 000 новонароджених (в Англії – 1:1200, Японії – 1:1700, Таїланді – 3:1200). Літературні джерела свідчать про значну відмінність статистичних даних у «західному та східному світі»: 4–25 на 100 000 і 25–80 на 100 000 новонароджених відповідно. Без вітамін-К-профілактики захворюваність ПВГрХН на 100 000 народжень у Сполученому Королівстві – 4,4, у Німеччині – 7,2. Рутинна

вітамін-К-профілактика при народженні призвела до зниження поширеності ПВГрХН від 7 випадків на 100 000 до 1,1 на 100 000 живонароджених немовлят у Нідерландах. Відносно часте виявлення ПВГрХН у «східному світі» пояснюється поширеними домашніми пологами (Індія, Пакистан, Туреччина), пологами в приватних клініках, де «вітамін-К-профілактика» не є обов'язковою, а також відмовою батьків від ін'єкції препарату. За даними США, поширеність ПВГрХН серед дітей, що вигодовуються грудьми, становить близько 20 випадків на 100000 без попередньої вітамін-К-профілактики. Серед хворих ПВГрХН помирають 30–80 % дітей у результаті масивних внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), а у тих, що вижили, у 50–90 % випадків розвиваються тяжкі неврологічні ускладнення. Пізній варіант ГрХН у більшості дітей (65 %) дебютує на 2-му місяці життя (у хлопчиків у 2,5 раза частіше, ніж у дівчаток).

Початок захворювання в 86 % випадків – поява спонтанних одиничних екхімозів діаметром від 0,5 до 2 см на кінцівках і тулубі, у поодиноких випадках – крововиливу в порожнину рота, домішки крові у випорожненнях «серед повного благополуччя». Через 10–36 годин після розвитку геморагічного синдрому раптово виникають хворобливий нетривалий плач, блювання, млявість, байдужість, відмова від грудей, прогресуюча блідість шкіри, субфебрильна температура тіла, яка змінюється гіпотермією (35,5–36,3 °С). У багатьох випадках спостерігаються судоми, що є приводом для звернення за медичною допомогою, на жаль, не раніше, адже вже відбувся ВЧК.

На момент захворювання всі діти зазвичай здорові, добре розвинуті за віком, на природному вигодовуванні й дуже добре додають у масі.

Серед повного благополуччя геморагічний синдром та його наслідки у всіх пацієнтів розвиваються гостро – від кількох годин до кількох діб. Розвитку ВЧК передують «безпричинні» синці на шкірі, іноді петехіальна висипка на твердому небі,

випорожнення з кров'ю. Наявність «світлого проміжку» від моменту перших геморагій (екхімози тощо) до появи ознак ВЧК пов'язана з тим, що депресія факторів II, VII, IX, X виникає за К-гіповітамінозу не одночасно, а послідовно, унаслідок різної тривалості циркуляції цих факторів. Період напіввиведення фактора VII становить лише 2–6 год, тому він першим знижується при дефіциті віт. К. Зниження рівня «повноцінного» фактора VII викликає кровоточивість змішаного, але переважно «синцевого» типу, тобто виникнення екхімозів. Потім спостерігається зниження факторів IX і X, період напіввиведення яких становить відповідно 30–36 і 48 годин. Дефіцит фактора IX дає найбільш небезпечну кровоточивість (гематомного типу), що призводить до виникнення масивних ВЧК. Чинник II (протромбін) знижується набагато пізніше (період напіввиведення близько 96 годин). Недостатність факторів II і X менш небезпечна і дає кровоточивість «синцевого» типу.

У здорових немовлят тільки грудне вигодовування, жовтяниця від грудного молока та подальший транзиторний холестаза є «провокаторами» ПВГрХН за відсутності її профілактики. *Перший (основний) фактор* ризику ПВГрХН – **відсутність профілактики дефіциту віт. К.** *Другий фактор ризику* – **грудне вигодовування.** У фізіологічних умовах віт. К₁ (філохінон) надходить в організм немовляти з грудним молоком і додатково синтезується в кишківнику у вигляді віт. К₂ (менахінон). Віт. К дуже погано проникає через плаценту (до плода надходить лише 10 % материнського віт. К, і рівні його в пуповинній крові завжди нижчі, ніж у матері, а іноді нульові). Грудне молоко – погане джерело віт. К, та все ж таки прикладення немовляти до грудей відразу після народження забезпечує необхідний мінімум віт. К для кінцевої фази перетворення незавершених поліпептидних «заготовок» факторів (PIVKA) у повністю сформовані фактори згортання. Добова потреба дітей перших тижнів життя у віт. К 10–15 мкг, а надалі, до року, – 1 мкг/кг. Отже, материнське молоко не може

повністю забезпечити новонародженого віт. К. **Жовтяниця, пов'язана з грудним молоком**, – *третій фактор ризику ПВГрХН* – спостерігається у 10–20 % дітей до 4-тижневого віку, що перебувають тільки на грудному вигодовуванні. Максимальні значення білірубіну у разі ≈ 256 мкмоль/л. Основні причини гіпербілірубінемії – посилена резорбція непрямого білірубіну в кишківнику внаслідок високої активності ферменту грудного молока β -глюкуронідази, а також дефіцит мікрофлори, що перетворює вільний білірубін на уробіліноїди. Гіпербілірубінемія на тлі морфофункціональної незрілості гепатобіліарної системи у дітей раннього віку має токсичну дію на мембрани гепатоцитів та мітохондрії клітин, що призводить до порушення проникності мембран гепатоцитів та міжклітинних сполук. Розвивається **неонатальний, чи транзиторий холестаза**, – *четвертий фактор ризику ПВГрБН*. Під час синдрому холестазу зменшується кількість жовчі, що надходить у кишківник, що призводить до порушення процесів усмоктування жирів та жиророзчинних вітамінів (А, Д, Е, К). Природний віт. К усмоктується в тонкій кишці за обов'язкової наявності в ній жовчі та жиру. Зменшення струму жовчі призводить до мальабсорбції жирів і жиророзчинних вітамінів, забезпечуючи ще більший дефіцит віт. К, що веде до прогресуючого дефіциту факторів II, VII, IX, X. Лабораторно ця депресія починає чітко виявлятися вже на 5–7-й день після припинення нормального надходження жовчі в кишківник, а схильність до геморагій з'являється на 12–18-й день.

Провокуючими факторами для розвитку пізньої ГрХН (вторинної) можуть бути: діарея з мальабсорбцією жирів, що триває більше 1 тижня, атрезія жовчовивідних шляхів, гепатит та інші види холестатичних жовтяниць, кістофіброз панкреаз, масивна антибіотикотерапія, дефіцит альфа-1-антитрипсину, абеталіпопротеїнемія, целиакія.

Таблиця 1 – Клінічні відмінності варіантів ГрХН

Ознака	Ранній варіант	Класичний варіант	Пізній варіант
Час маніфестації	Упродовж перших 24 год життя	Частіше від 2 діб до 7 днів життя	Після 2-го тижня життя, між 2-м і 6-м міс. життя, з піком 3 і 8 тиж. після народження
Фактори ризику	Матері, які лікувалися під час вагітності протисудомними засобами (карбамазепін, фенітоїн і барбітурати), протитуберкульозними препаратами (ізоніазид, рифампіцин), цефалоспоринами або антагоністами віт. К (варфарин, фенпрокумон), і ті, хто не отримував профілактику віт. К до пологів*	Низька плацентарна переносність віт. К, низька концентрація віт. К у грудному молоці, відсутність шлунково-кишкової флори в кишківнику новонародженого, відсутність профілактичного застосування віт. К, погане харчування (особливо під час грудного вигодовування)	Кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом віт. К, найчастіше спостерігаються у «грудничків», які не отримували проф. дозу віт. К при народженні. Інші фактори ризику – тільки грудне вигодовування, погане харчування, шлунково-кишкові розлади, захворювання печінки, підшлункової залози, антибіотики; розвитку ПВГрХН сприяють промислові забруднювальні речовини у грудному молоці

Продовження таблиці 1

Види кровотеч**	Кефалогематома, кровотеча з пуповини, ВЧК***	Шлунково-кишкові, пупкові, зі слизових, у хірургічних ділянках (обрізання), ВЧК – рідко	Шкірні крововиливи, ВЧК, зі слизових; (у більш ніж половини немовлят із ПВГрХН раптово виникають ВЧК)
<p><i>*Механізми, за допомогою яких антиконвульсивні та протитуберкульозні препарати викликають кровоточивість, не є чітко зрозумілими, але ці порушення є наслідком дефіциту віт. К і їм можна запобігти шляхом введення матері протягом останніх 2-4 тижнів вагітності. Якщо віт. К вводити після народження, то можна не запобігти кровотечі, асоційованій із раннім дефіцитом віт. К, особливо якщо вагітна не отримувала віт. К.</i></p> <p><i>**Прогноз визначається об'ємом крововтрати, локалізацією кровотечі та гестаційним віком новонародженого; ВЧК є причиною практично всіх смертних випадків, асоційованих із пізнім дефіцитом віт. К.</i></p> <p><i>***ВЧК, асоційовані з раннім дефіцитом віт. К, спостерігаються рідко; причинами ВЧК бувають інші проблеми, особливо тромбоцитопенія, однак якщо ВЧК спричинив дефіцит віт. К, то прогноз може бути фатальним</i></p>			

Лабораторна діагностика ГрХН

Первинне обстеження – коагуляційне обстеження новонародженого з геморагічними розладами повинно передбачати протромбіновий час (ПТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену та кількість тромбоцитів. У дітей із дефіцитом віт. К у крові визначається подовжений ПТЧ за нормальної кількості тромбоцитів та нормального рівня фібриногену. Подовжений ПТЧ зазвичай є першим результатом лабораторного визначення, що свідчить про недостатній рівень у крові віт. К, однак підтвердити діагноз за допомогою цього визначення неможливо.

Пролонгований ПТЧ є єдиним лабораторним доказом у пацієнтів із помірним дефіцитом віт. К. Однак якщо дефіцит вітаміну К є серйозним, як ПТЧ, так і АЧТЧ може бути пролонгованим. Додаткове тестування рідко необхідне для підтвердження діагнозу. Діагноз ГрХН підтверджується, якщо введення віт. К зупиняє кровотечу і зменшує значення ПЧ.

Якщо необхідне підтвердження, тестування може передбачати пряме вимірювання рівнів віт. К. Але низький рівень віт. К у новонароджених не дозволяє використовувати його рутинне визначення з діагностичною метою. Рівні PIVKA II збільшуються під час кровотеч, асоційованих із дефіцитом віт. К, але це дослідження зазвичай недоступне у лікарняних лабораторіях. У разі тромбоцитопенії або подовженого часу АЧТП необхідно швидко з'ясувати можливі причини кровотечі, які характерні для неонатального періоду.

- У нормі величина протромбінового часу становить 13–16 с, норма АЧТП – 45–60 с.

- Протромбіновий час та АЧТП досягають значень дорослих до 3-го або 4-го дня життя.

Згідно з даними Cattivelli K et al. (2018) для первинної диференціальної діагностики можуть бути використані дані ПТЧ, АЧТЧ, рівень тромбоцитів. 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 передбачають функціональні тести та візуалізацію. Серед диференціальної діагностики завжди повинні розглядатися спадкові дефекти системи коагуляції.

Диференціальний діагноз

Структура неонатальних геморагічних розладів така:

- Віт-К-залежна кровотеча;
- тромбоцитарні розлади: неонатальна тромбоцитопенія:
 - фетальна та неонатальна алоїмунна тромбоцитопенія;
 - неонатальна аутоїмунна тромбоцитопенія;
 - спадкові тромбоцитарні розлади (с-м Віскотта-Олдрича, X-зв'язана тромбоцитопенія, с-м Бернарда-Сульє, транзиторний аномальний мієлопоез тощо);

- гемофілії та дефіцит факторів коагуляції;
- коагулопатії у хворої дитини (вторинні):
 - дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові;
 - геморагічні розлади на тлі печінкової дисфункції;
 - медикаментозний тромбоцитопатичний синдром.

Клінічна картина геморагічних синдромів у новонароджених майже ідентична. Усі вони можуть супроводжуватися кровоточивістю зі слизових оболонок, пуповини, шлунково-кишкового тракту, крововиливами в шкіру у вигляді петехій або екхімозів. Тому в кожному разі необхідне лабораторне обстеження, особливо під час кровотечі з пуповини і шлунково-кишкового тракту, а також за симптомів, які свідчать про внутрішню кровотечу, – швидке погіршення загального стану, блідість, зміна дихання і серцевої діяльності, іноді з розвитком клініки гіповолемічного шоку. За відсутності термінової допомоги стан дитини прогресивно погіршується і впродовж 1–2 годин може настати смерть.

Мелену і дьогтеподібне випорожнення у дітей перших днів життя необхідно диференціювати з «синдромом заковтнутої крові» матері, який спостерігається у одного з трьох дітей, що мають кров у випорожненнях. Для цього використовують тест Апта, описаний вище.

Спадкові коагулопатії виникають внаслідок дефіциту одного з факторів згортання крові (гемофілія А, В і т. ін.). Найчастіше в перші місяці життя кровоточивість у таких дітей не виникає у зв'язку з гемостатичними властивостями молока, особливостями реактивності організму, їх способом життя. Проте будь-яка неонатальна патологія (асфіксія, інфекції, пологова травма і т. ін.) збільшує ризик виявлення спадкового дефекту гемостазу. Особливо підозріло в плані наявності кровоточивості у разі появи геморагічного синдрому в клінічно здорової дитини у вигляді масивного внутрішньочерепного крововиливу. У такому разі необхідне обов'язкове дослідження гемостазу для виключення спадкових коагулопатій. Загальними

проявами неонатальної кровоточивості за всіх видів таких коагулопатій можуть бути тривала кровотеча після обрізання крайньої плоти, з пупкової ранки, кров'яні виділення з місць ін'єкцій, великі кефалогематоми, гематоми в місцях ін'єкцій, що не характерно для класичної геморагічної хвороби, *нормальний протромбіновий час*. На спадковий дефект гемостазу підозріле отримання повторної свіжої крові під час люмбальних пункцій, рецидивуюча мелена або гематомезис.

Тромбоцитопенії (число тромбоцитів у периферичній крові нижче $150 \times 10^9/\text{л}$), що виникають внаслідок декількох причин:

1) *підвищеного руйнування тромбоцитів у результаті:*

• імунних механізмів:

– ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура (розвиток захворювання пов'язаний з наявністю імунологічного конфлікту, обумовленого несумісністю плода і матері за тромбоцитарними антигенами (найчастіше за PlA1 -антигенами;

– алоімунна форма виникає за несумісності за однією з групових систем крові, трансфузії дитині чужих тромбоцитів за наявності до них антитіл, частота неонатальної алоімунної тромбоцитопенії становить 1 випадок на 2 тис. новонароджених;

– трансімунна тромбоцитопенічна пурпура розвивається у 30–50–75 % дітей, народжених від матерів, що страждають аутоімунною тромбоцитопенією; має сприятливий перебіг, оскільки припиняється надходження антитіл після народження дитини;

• механічного руйнування (синдром Казабаха-Мерріта та ін.);

2) *підвищеного споживання (ДВЗ-синдром, тромбози ітощо);*

3) *недостатньої продукції (уроджені гемобластози, апластична анемія);*

Тромбоцитопенії поділяють на первинні та вторинні. Первинні – це трансімунні, алоімунні та ізоімунні

тромбоцитопенічні пурпури. Вторинні (симптоматичні) тромбоцитопенії є симптомом для різних інфекційних захворювань, імунодефіцитних станів, гемобластозів, апластичної анемії, інших захворювань періоду новонародженості (недоношеність, ЗВУР, переносеність, асфіксія, респіраторні розлади, діабетична фетопатія, холодова травма, виразково-некротичний ентероколіт та ін.).

Діагностичні критерії:

Анамнестичні:

- наявність у матері аутоімунної тромбоцитопенії, системного червоного вовчака, синдрому Еванса та ін.;
- преморбідний фон (недоношеність, ЗВУР, переносеність та ін.);
- наявність основного захворювання (ВУІ, імунодефіцитні стани, гігантська гемангіома та ін.).

Клінічні:

- геморагічний синдром у перші дні життя дитини у вигляді шкірного синдрому (петехії, екхімози), кровотечі з мікроциркуляторного русла (носові, з ясен), мелени, які за трансімунної форми йдуть на спад;
- під час вторинних тромбоцитопеній ці явища розвиваються на тлі основного захворювання, характерним часто є гепатоспленомегалія;
- за синдрому Вісотта-Олдрича приєднуються повторні гнійні інфекції, екзематозні висипання, спленомегалія.

Лабораторні:

- тромбоцитопенія;
- подовження часу кровотечі за Дюком (більше 4 хв);
- виявлення материнських антитіл до тромбоцитів дитини з великою кількістю Ig G на поверхні тромбоцитів матері (за трансімунної форми);

- наявність антитромбоцитричних антитіл у сироватці матері за нормальної кількості Ig G на поверхні тромбоцитів матері (за ізоімунної форми);
- лімфопенія, зниження рівня Ig M, підвищення Ig M і Ig A, нормальний або підвищений рівень Ig G, порушення агрегації тромбоцитів (за синдрому Віскотта-Олдрича);
- зниження рівня V, VIII факторів і фібриногену у зв'язку зі споживанням, анемія (за синдрому Казабаха-Мерріта);
- анемія, лейкопенія, яка змінювалася гіперлейкоцитозом, наявність бластних клітин, «лейкемічний провал», прискорення ШОЕ; мієлограма: збільшення кількості бластних клітин (за гемабластозів);
- панцитопенія, відсутність ретикулоцитів, прискорення ШОЕ (за апластичної анемії).

ДВЗ-синдром – найчастіша причина кровоточивості у новонароджених. ДВЗ-синдром супроводжується виникненням дифузних фібринових депозитів у мікросудинах, утворенням внутрішньосудинних мікрозгустків зі споживанням у них прокоагулянтів і тромбоцитів, патологічним фібринолізом і одночасним розвитком кровоточивості через дефіцит гемостатичних факторів. ДВЗ-синдром розглядається як компонент синдрому системної запальної відповіді за інфекційної та неінфекційної патології (тяжкі вірусні та бактерійні інфекції, гіпотермія, тяжка гіпоксія та асфіксія, патологічний ацидоз, усі види шоку, гостра гіпотензія, усі види деструкції й травми).

Схильність новонароджених до розвитку ДВЗ-синдрому пояснюють низькою здібністю РЕС до елімінації проміжних продуктів згортання крові, нездатністю печінки до адекватного підвищення синтезу прокоагулянтів і антикоагулянтів, складністю підтримки адекватної перфузії в судинах малого калібру, уразливість більшості пускових механізмів, що і призводять до ДВЗ-синдрому.

Діагностичні критерії:

Клінічні: тривалі кровотечі з місць ін'єкцій, пурпура і екхімози, спонтанні кровотечі (легеневі, шлунково-кишкові, носові, гематурія), спонтанні крововиливи у внутрішні органи і мозок; клінічні прояви тромбозів – некрози шкіри, гостра ниркова недостатність; артеріальна гіпотензія, акроціаноз, олігоурія або анурія, дрібновогнищева неврологічна симптоматика, різні ступені пригнічення ЦНС, дихальна недостатність і СДР дорослого типу та ін.

Лабораторні: подовження часу згортання і часу кровотечі; значне подовження протромбінового і тромбінового часу, АЧТЧ; зниження концентрації фібриногену і тромбоцитів у крові; підвищена кількість продуктів деградації фібрину (табл. 2).

Таблиця 2 – Лабораторні дані за деяких геморагічних синдромів у новонароджених

Показник	Норма у доношених дітей	ГрХН	Гемофілія	Тромбоцитопенія	ДВЗ-синдром (2 фаза)
Час згортання	2 хв	Подовжений	Подовжений	Норма	Подовжений
Час кровотечі	3–4 хв	Норма	Норма	Подовжений	Подовжений
Кількість тромбоцитів	150–400х10 ⁹ /л	Норма	Норма	Знижено	Знижено
Протромбіновий час (ПЧ)	13–16 с	Подовжений	Норма	Норма	Подовжений
Тромбіновий час (ТЧ)	10–16 с	Норма	Норма	Норма	Подовжений
АЧТЧ	45–60 с	Подовжений	Подовжений	Норма	Подовжений
Фібриноген	1,5–3,0 г/л	Норма	Норма	Норма	Знижений
ПДФ	0–0.7 мг/л	Норма	Норма	Норма	Підвищений

Приклад діагнозу:

Геморагічна хвороба новонародженого, класичний варіант, середній ступінь тяжкості

Профілактика дефіциту віт. К у новонароджених

Якими на сьогодні є висновки наявних рекомендацій щодо профілактики ГрХН?

Профілактичне введення вітаміну К₁ при народженні є ефективним засобом профілактики геморагічної хвороби новонароджених. Жоден інший препарат або лікування не вважають прийнятним замінником швидкого поповнення вітаміну К. Підшкірне введення вітаміну К₁ має переваги порівняно з внутрішньом'язовим введенням новонародженим із кровотечею. Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії внутрішньом'язове введення віт. К₁ – найефективніший шлях профілактики для новонароджених (разова доза віт. К, введена після народження, ефективно запобігає ГрХН). Ця профілактика потрібна навіть для здорових новонароджених, які не мають факторів ризику кровотечі.

Пероральне введення віт. К покращує результати коагуляційних показників упродовж 1–7 днів. Ефективність перорального введення віт. К у запобіганні класичному або пізньому варіанту ГрХН не вивчена у рандомізованих дослідженнях. Введення віт. К повинно проводитись згідно з рекомендаціями виробників препарата.

Доношеним немовлятам, які вигодовуються тільки грудним молоком, слід рекомендувати доповнення харчування пероральною формою віт. К. Профілактичне застосування віт. К оральним шляхом може виявитися недостатнім для немовлят із проблемами, пов'язаними з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, зокрема жовчовивідною атрезією та холестазом. У цієї категорії немовлят, або немовлят від матерів, які приймали медикаменти, що впливають на метаболізм віт. К, пероральне введення віт. К може перешкоджати його обміну.

Які схеми профілактичного введення віт. К наразі рекомендують?

Рекомендації Комітету з харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) полягають у введенні віт. К здоровим новонародженим:

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

Французьке товариство з неонатології щодо профілактичного введення віт. К дає такі рекомендації:

- для доношених новонароджених: три дози 2 мг віт. К₁ перорально при народженні, під час виписування з пологового відділення та у віці 1 міс.
- для недоношених дітей (вага при народженні >1 500 г): щотижня доза 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого
- для недоношених дітей (вага при народженні <1 500 г): щотижнева доза сягає від 1 мг на 1 500 г ваги тіла; потім щотижневу дозу збільшують до 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого
- для немовлят, які не можуть приймати препарат перорально: використовуйте внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення з 50 % зниженням дози препарату.

Які ускладнення можуть виникнути після введення вітаміну К?

До ускладнень, які виникають після внутрішньовенного введення віт. К, відносять анафілактоїдні реакції,

гіпербілірубінемію або гемолітичну анемію після високих доз віт. К, а також гематоми на місці ін'єкції, якщо віт. К призначають внутрішньом'язово.

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

У неонатальних відділеннях України профілактика геморагічного синдрому (хвороби) має здійснюватись оральною або ін'єкційною формою віт. К. *Наразі діє Наказ Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 289 (v0289282-10) від 01.04.2010).*

Профілактичне введення: віт. К – 1,0 мг внутрішньом'язово вводиться в першу добу після народження одноразово.

Віт. К 0,015–0,5 мг внутрішньом'язово вводиться новонародженим, які перебувають на повному парентеральному харчуванні (1–2 рази на тиждень).

За наявності пероральної форми віт. К рекомендують дозу препарату 2 мг, яку вводять в першу та сьому добу життя (1Б).

Ін'єкційна форма віт. К₁ (фітоменадіон) – «Канавіт» зареєстрована в Україні (реєстраційне свідоцтво № UA/12630/01/01 від 14.12.2012) (рис. 3).



Рисунок 3 – Препарат вітаміну К

Дозування препарату «Канавіт»

Передчасно народжені діти вагою менше 1,5 кг – 0,3 мг

Передчасно народжені діти вагою більше 1,5 кг – 0,5 мг

Доношені новонароджені – не більше 1 мг

Діти віком до 1 року – 1,0–2,5 мг

1–6 років – 2,5–5,0 мг

6–15 років – 5,0–10,0 мг

Через 4–6 год після введення віт. К₁ (1,0 мг в/м) протромбіновий час, частковий парціальний тромбoplastиновий час наближаються до норми.

Мінімальна доза віт. К₁, яка запобігає зниженню протромбінового часу й виникненню кровотечі, становить 0,025 мг.

Якщо батьки відмовляються від профілактичного введення віт. К, слід письмово документувати обговорення ризиків та переваг разом із відмовою батьків у медичній картці дитини. Причини відмови батьків від профілактики зазвичай пов'язані з побоюваннями щодо підвищеного ризику раку, токсичності віт. К та навіть підвищеного ризику аутизму. Багато

батьків не мають збалансованої інформації про переваги віт. К проти обмежених ризиків побічних ефектів.

Немає одностайності в питанні профілактичного введення вітаміну К матерям до пологів або під час пологів. Багато авторів вважає таке введення вітаміну К не ефективним. Водночас жінкам, які хворіють на епілепсію і отримують протисудомні препарати, рекомендують призначення всередину вітаміну К₁ дозою 20 мг/добу впродовж 2 тижнів до пологів або 10 мг вікасолу внутрішньом'язово в пологах. Це не заперечує необхідність парентерального введення вітаміну К дитині відразу після народження.

Лікування геморагічної хвороби новонароджених

Вітамін К є основою для профілактики та лікування. Інші фактори коагуляції рідко потрібні. Але значна кровотеча може потребувати використання свіжозамороженої плазми (10–15 мл/кг). Жоден інший препарат або лікування не вважають прийнятним заміником швидкого поповнення вітаміну К. Підшкірне введення вітаміну К має переваги над внутрішньом'язовим введенням новонародженим із кровотечею (якщо це можливо, згідно з інструкцією до препарату).

Які відмінності є у схемах лікування різних форм хвороби?

Таблиця 4 – Лікування різних варіантів ГрХН

Ранній варіант	Класичний варіант	Пізній варіант
Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX, X), віт. К може бути не ефективним	Парентеральний віт. К, краще внутрішньовенно, якщо дозволяє інструкція. Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX, X) під час активної кровотечі	Віт К. Концентрати протромбінового комплексу (II, VII, IX, X) під час активної кровотечі. Рекомбінантний фактор VIIa (за легких ступенів, коли тільки подовжений протромбіновий час

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 z2110-13, чинний]).

Умови виписування дітей після кровотечі

До виписування новонародженого 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.

Слід звертати увагу, що в дітей прояви кровотечі після введення віт. К можуть мати інше походження, окрім дефіциту вітаміну К.

Перед виписуванням дитині необхідно перевірити рівень гематокриту.

Схема катамнестичного спостереження залежить від проявів і тяжкості патології, рівня гематокриту та наявності будь-яких неврологічних відхилень.

Задача

Новонароджений хлопчик у віці 4 діб. З'явилось темне випорожнення у вигляді дьогтю, одноразове блювання у вигляді кавової гущі, а також крововиливи у місцях ін'єкцій. Дитина народилась від III доношеної вагітності, II пологів, маса при народженні 3400 г, довжина тіла 52 см, обвід голови 33 см, обвід грудей – 34 см. Оцінка за шкалою Апгар 7–8 балів. До грудей прикладений у 1-шу добу. Молока у матері достатньо. Об'єктивно: загальний стан дитини середньотяжкий, температура тіла 36,2 °С, шкіра чиста, бліда, із субіктеричним відтінком. Рефлекси Робінсона, Бабкіна, Бауера та автоматичної ходи викликаються. Смокче самостійно. Перкуторно над легеньми легеневий звук, під час аускультатії жорстке дихання, хрипів немає, частота дихання 46/хв. Пульс

ритмічний, 180/хв, тони серця чисті, дещо приглушені. Живіт м'який, під час пальпації не болючий, печінка й селезінка не збільшені. Пупкова ранка волога, під геморагічною кіркою. На момент огляду в дитини було випорожнення темного кольору, на пелюшках навколо калових мас – рожевий обвід.

Дайте відповіді на запитання:

1. Ваш попередній діагноз? З яким захворюванням насамперед необхідно провести диференціальну діагностику? Яке дообстеження слід провести?
2. Невідкладна допомога.

Клінічний випадок

Дитина С. (дівчинка) у віці 2 міс. 9 діб, госпіталізована до СОДКЛ 30.09.22 р. о 12¹⁵.

Скарги батьків: поодинокі «синці» в ділянці тулуба і кінцівок у кількості 4, неспокій дитини, періодичне зльовування; ситуації, що могли призвести до травмування дитини (падіння, abuse), заперечувалися. Батьки відмітили раптове погіршення стану дитини під час дороги у лікарню; до лікарні вони доставили дівчинку самостійно власним автомобілем. Час у дорозі приблизно 3 год.

Анамнез хвороби. Дівчинка захворіла 28.09.22, коли з'явилися синці на тілі; 29.09.22 дитину оглянуто; було виконано загальний аналіз крові, після цього дівчинку було направлено до лікарні з діагнозом: тромбоцитопенія неуточненого генезу; гемофілія?

З анамнезу життя. Дитина від I вагітності, яка проходила на фоні носійства TORCH-інфекції (мікоплазма), I пологів, які відбулися в терміні 40 тиж. Оцінка за Апгар 8–9. Маса тіла при народженні – 3 620 г. Із пологового будинку виписано на 3-тю добу в задовільному стані. Вигодовується груддю з народження. Дівчинка дуже добре додавала у вазі (+ 2 100 г). Даних щодо профілактики геморагічної хвороби немає. Алергологічний та

спадковий анамнези не обтяжені. У віці 3 тижнів проведене щеплення від гепатиту В. До того часу дівчинка не хворіла.

Огляд у приймальному відділенні 30.09.22 о 12¹⁵.

Загальний стан дитини вкрай тяжкий. Реакції на огляд немає. Пригнічення свідомості, анізокорія, брадикардія, брадипное, шкіра бліда з жовтяничним відтінком, екхімози в кількості 6. Пацієнтку терміново переведено до відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

У ВІТ: загальний стан дитини на момент госпіталізації вкрай тяжкий – глибока кома (4–5 балів за Глазго), анізокорія (S<D), тотальна м'язова атонія, арефлексія. Шкіра блідоціанотична. Дитину одразу заінтубовано та переведено на ШВЛ ап. «Bear Cub 750» у режимі помірної гіпервентиляції.

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 пацієнтка засвоює.

Обстеження на час госпіталізації 30.09.22 та в подальшому

- **Загальний аналіз крові**

Дата	Нв (г/л)	Ер x 10 ¹²	Лс x 10 ⁹	п'я %	с'я %	Еоз %	Лімф %	Мон %	ШОЕ	Тромбоц x 10 ⁹	Трив. кровот.	Час згортання
30.09.22	100	3.17	12.2	11	60	-	23	6	-	276	1 хв 30 с	На 10 хв не згорт.
3.10.22	138	4.2	17.5	17	42	-	21	19	25	190	1 хв 40 с	3 хв 15 с – 5 хв 15 с

- **Біохімічний аналіз крові та показники кислотно-лужного стану**

Дата	Заг. білок (г/л)	Креатинін (ммоль/л)	Сечовина (ммоль/л)	Заг. білірубін (ммоль/л)	Прямий біл-н (ммоль/л)	Непр. біл-н (ммоль/л)	СРБ (мг/л)	Глюкоза (ммоль/л)	pH
30.09.22	49	19		68	17	51	6	6.2	7.52
1.10.22	50	37	5.5	51			24	7.2	7.29

Дитину було обстежено, проведено УЗД (НСГ) і встановлено **попередній діагноз**: гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічно-ішемічним типом. Мальформація

судин головного мозку? Коагулопатія неуточненого генезу. Вторинна постгеморагічна анемія. ВУІ?

Упродовж усього часу лікування у ВІТ загальний стан дитини залишався вкрай тяжким за рахунок глибокої коми, геморагічного синдрому, центрогенної дихальної недостатності. Рівень свідомості – глибока кома (4 бали за Глазго), фотореакція відсутня, рогівковий рефлекс відсутній, велике тім'ячко на рівні кісток черепа, не пульсує, тотальна м'язова атонія, арефлексія.

Обстеження

Загальний аналіз сечі: (30.09.22 – колір – світло-жовтий, прозора, пит. вага – 1015, лужна, білок, еритроцити – не виявл., лейкоцити – 3–4 у п/з; (2.10.22) – колір – с/жовта, сл.мутна, білок – 0,091, еритроцити – на 8–10 у п/з, лейкоцити – 4–6 у п/з.

Ехокардіографія (1.10.22) – ВОВ, зниження скоротливої здатності лівого шлуночка, ФВ – 52 %, СМ – 25 %.

УЗД ОЧП (1.10.22) – реактивні зміни печінки, селезінки.

НСГ (1.10.22) – у лобно-тім'яній ділянці правої півкулі локується неоднорідна структура підвищеної ехогенності 5,0x3,6 см, наявність анехогенних включень усередині. Крововилив? (3.10.22) – загальний набряк, крововилив у праву лобно-тім'яну ділянку, тотальна лейкомаляція.

ЕКГ (3.10.22) – значно подовжена електрична систола шлуночків, погіршилися процеси реполяризації в міокарді.

Коагулограма (30.09.22, 1.10.22) – тести не визначаються, (2.10.22) – ПТІ – 82 %, АЧТВ – 29 с, фібриноген – 3,11 г/л.

ПЛР (1.10.22) до ЦМВ, ЕБВ, токсоплазми, ВПГ I+II негативні.

Невролог (3.10.22). Гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом: паренхіматозний крововилив у лобно-тім'яну ділянку правої півкулі, загальний набряк, термінальна кома. Мальформація судин головного мозку? Коагулопатія неуточненої етіології.

Кардіолог (3.10.22). Вторинна кардіоміопатія. Синдром подовженого інтервалу QT.

Офтальмолог (2.10.22) – набряк дисків зорових нервів обох очей.

Проведене лікування:

- респіраторна терапія (ШВЛ ап. «Bear Cub 750», SIMV/PSV, ЧД=40 на хв, P_{in}/PEEP=20/4 cmH₂O, FiO₂=0,5);
- інфузійна терапія з метою забезпечення парентерального харчування (глюкоза 10 %, аміноплазмаль 10 %, р-ни електролітів, р-н 0,9 % хлориду натрію, глюкози 10 % з електролітами + ентральне 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 – 1/2 пак/добу, ферменти – креон – 1/3 капс* 3 р/добу;
- протигрибкові – флуконазол – 30 мг/добу.

4.10.2022 о 7 год 30 хв констатована біологічна смерть дитини.

Діагноз остаточний клінічний:

А. Основне захворювання:

Гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом: паренхіматозний крововилив у лобно-тім'яну ділянку правої півкулі, загальний набряк, тотальна лейкомаляція, термінальна кома. Мальформація судин головного мозку? Коагулопатія неуточненої етіології. Внутрішньоутробна інфекція?

Б. Ускладнення основного:

ДН III ст. Гостра серцево-судинна недостатність

С. Супутні захворювання:

Вторинна кардіоміопатія. Синдром подовженого інтервалу QT.

Завдання. Уявіть, що Вам необхідно рецензувати наведений клінічний випадок. Чи зробили б Ви зауваження? Якщо «так», які?

Тестові завдання

1. Який із факторів згортання крові не належить до вітамін-К-залежних факторів?

- А) II
- Б) V
- В) VII
- Г) IX
- Д) X

2. За якого синдрому тест Апта позитивний?

- А) Геморагічна хвороба новонароджених
- Б) Гемофілія А
- В) ДВЗ-синдром
- Г) Тромбоцитопенічний синдром
- Д) Синдром «заковтнутої материнської крові»

3. Який із факторів належить до вітамін-К-залежних факторів?

- А) III
- Б) VII
- В) XII
- Г) XI
- Д) VIII

4. Виберіть фактори ризику розвитку геморагічної хвороби новонароджених:

- А) Цукровий діабет у матері
- Б) Приймання туалету
- В) Захворювання жовчовивідних шляхів у матері
- Г) Пієлонефрит вагітних
- Д) Гостра респіраторна вірусна інфекція

5. З якої доби життя у новонароджених починається активне синтезування вітаміну К?

- А) 1–3
- Б) 2–4
- В) 3–5
- Г) 4–6
- Д) 5–7

6. Який показник згортання крові відрізняє геморагічну хворобу новонароджених від спадкових коагулопатій?

- А) Подовжений протромбіновий час
- Б) Подовжений тромбіновий час
- В) Подовжений час згортання крові
- Г) Подовжений активний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
- Д) Нормальний час кровотечі

7. Який із клінічних симптомів не характерний для геморагічної хвороби новонароджених?

- А) Петехії
- Б) Екхимози
- В) Мелена
- Г) Кровотеча з місця ін'єкцій
- Д) Гематоми ін'єкційного генезу

8. Яка найбільш характерна ознака класичної геморагічної хвороби новонароджених?

- А) Шлунково-кишкова кровотеча
- Б) Кефалогематома
- В) Пупкова кровотеча
- Г) Носова кровотеча
- Д) Генералізований петехіальний висип і екхимози

9. Яке із захворювань має нормальний час кровотечі?

- А) ДВЗ-синдром
- Б) Геморагічна хвороба новонароджених
- В) Геморагічний тромбоцитопенічний синдром

Г) Геморагічний тромбоцитопатичний синдром

10. При значній кровотечі у новонародженого з геморагічною хворобою новонароджених показано переливання:

А) Крові

Б) Нативної плазми

В) Тромбоцитарної маси

Г) Епсилон-амінокапронової кислоти

Д) Свіжезамороженої плазми

Список використаної літератури

1. Педіатрія : підручник / О. В. Тяжка та ін. ; за ред. О. В. Тяжкої. – 5-те вид. випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2018. – 1152 с.
2. Late-onset vitamin K deficiency bleeding: a preventable yet prevailing cause of intracranial hemorrhage in young infants – an ambispective descriptive study / A. Annadurai, Delhi Kumar, S. M. Praveen, Narayanan Parameswaran // Intensive Care Med. Paediatr. Neonatal. – 2024. – Vol. 2. – № 2.
3. Araki S. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy / S. Araki, A. Shirahata // Nutrients. – 2020. –N 12(3):780.
4. Neonatology: Iecture notes / O. K. Redko, V. O. Petrashenko, A. M. Loboda. – Sumy State University, 2021. – 189 p.
5. Маврополо Т. К. Геморагічна хвороба новонароджених: практичні питання. Кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну К / Т. К. Маврополо // З турботою про дитину. – 2018. – № 3 (65). – С. 10–14.

Електронне навчальне видання

Методичні вказівки
до практичного заняття
на тему *«Геморагічна хвороба новонароджених»*
із дисципліни **«Педіатрія»**
(згідно з умовами Болонського процесу)
для здобувачів спеціальностей 222 *«Медицина»*,
228 *«Педіатрія»* та 221 *«Стоматологія»*
очної форми здобуття вищої освіти

Відповідальний за випуск О. І. Сміян
Редакторка Т. Г. Чернишова
Комп'ютерне верстання О. К. Редько

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 2,43. Обл.-вид. арк. 2,31.

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Харківська, 116, м. Суми, 40007
Свідоцтво про внесення суб'єкта господарювання до Державного реєстру видавців,
виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 8193 від 15.10.2024.