

## Клинический протокол «Геморрагическая болезнь новорожденных»

**Целевая аудитория:** врачи неонатологи всех уровней, неонатальные мед.сестры/акушерки, врачи-эксперты ФОМС

**Этапы оказания помощи:** стационарная помощь.

**Ответственный исполнитель :** Анарова А.С.- врач неонатолог РД НЦОМиД.

**Медицинский консультант:** Абдувалиева С.Т. – к.м.н., зав.отделением патологии новорожденных НЦОМиД, ассистент кафедры Госпитальной педиатрии с курсом неонатологии КГМА; Рахманова Ч.К. –ассистент кафедры Госпитальной педиатрии с курсом неонатологии КГМА, врач- неонатолог НЦОМиД.

**Методологическая экспертная поддержка:** Барыктабасова Б. К. к.м.н. консультант МЗ КР по вопросам доказательной медицины и разработке КО/КП.

### Список сокращений:

ГрБН – Геморрагическая болезнь новорожденных

ВКДК- витамин К-дефицитные кровотечения

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПТИ – протромбиновый индекс

ПТВ – протромбиновое время

СЗП – Свежезамороженная плазма

ТВ – тромбиновое время

Эр. Масса – эритроцитарная масса

### Код МКБ 10 - P53

**Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН)** или витамин К- зависимый геморрагический синдром - это приобретенное транзиторное состояние или врожденное заболевание, при котором наблюдается дефицит витамин К – зависимых прокоагулянтных факторов в плазме крови ребенка (факторы - II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

**Эпидемиология:** ГрБН или ВКДК, встречается чаще у недоношенных, чем у доношенных новорожденных, больных и родившихся с внутриутробной задержкой развития детей. Без профилактики частота ГрБН составляет: ранняя форма 0,25 – 2 %, поздняя форма 4,4 – 7,2 на 100 000 новорожденных. Если витамин К назначать непосредственно после рождения, частота ГрБН снижается до 0,01%.

**Патогенез:** К моменту рождения у всех новорожденных отмечается умеренное снижение в плазме крови факторов II, VII, IX и X. В течение первых 48 – 72 ч. постнатальной жизни содержание этих факторов в плазме крови у ребенка снижается, и лишь к 7 – 10 дню жизни оно вновь возвращается к уровню при рождении. Этот транзиторный дефицит витамина – К зависимых коагуляционных факторов связан с отсутствием свободного витамина К у матери, недостаточным поступлением витамина плоду, т.к. жировые вещества слабо диффундируют через плаценту, отсутствием

нормальной кишечной флоры у ребенка, которая синтезирует витамин К<sub>2</sub> или стерильный кишечник. Все это усиливается незрелостью печени у новорожденных. Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденного, и концентрация в крови пуповины очень низкая. Для новорожденного единственным источником витамина К является материнское грудное молоко. Количество витамина К, получаемого ребенком зависит от характера вскармливания. Уровень витамина К<sub>1</sub> в грудном молоке существенно ниже и составляет от 1 – 4 мкг/л до 10 мкг/л в сравнении с адаптированными молочными смесями (50 мкг/л). В природе встречается два типа витамина К: витамин К<sub>1</sub> или филлохинон - содержится в продуктах питаниях (в зеленых овощах, шпинате, брокколи, растительных маслах, молочных продуктах). И витамин К<sub>2</sub> менахинон, он синтезируется кишечной микрофлорой и всасывается в малых количествах.

#### **Классификация форм ГрБН:**

Ранняя форма

Классическая форма

Поздняя форма

**Ранняя форма ГрБН:** Симптомы появляются в течение первых 24 часов жизни.

Причиной часто является прием матерью препаратов (противосудорожных, антикоагулянтов, некоторых антибиотиков), нарушающих продукцию витамина К после родов. Клинически проявляется кровавой рвотой, легочным кровотечением, меленой, кровоизлиянием в органы брюшной полости и надпочечники.

**Классическая форма ГрБН:** Проявляется кровоточивостью на 2 – 7 сутки жизни, которая совпадает с периодом более значительного снижения витамин К зависимых факторов свертывания крови. Классическая форма ГрБН наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствием профилактического введения витамина К сразу после рождения. Клинически проявляется желудочно – кишечными кровотечениями, кожными гемorragиями, кровотечениями из пупочной ранки, кровотечения из носа и из мест инъекций.

**Поздняя форма ГрБН:** Характеризуется проявлением симптомов на 2–3 неделе жизни - до 6 месячного возраста. Заболевание чаще развивается на фоне исключительно грудного вскармливания, т.к. грудное молоко содержит незначительное количество витамина К, а также заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (гепатит новорожденных, атрезия желчных путей, диарея, поликистоз поджелудочной железы, прием матерью варфарина). При этой форме часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (25 – 70 %), кожные гемorragии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки, кровоточивость из носа, слизистой оболочки полости рта и ЖКТ.

**Клиника:** Клиническая картина ГрБН проявляется спонтанными кровотечениями любой локализации: кровотечения из желудочно-кишечного тракта (мелена, гематемезис), кожные гемorragии (петехии, экхимозы), кровоточивость из мест инъекций, кровотечение из пупочной ранки, легочные и носовые кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости, кровоизлияния в надпочечники, на фоне дефицита витамина К могут прогрессировать гематомы в местах травм (кефалогематомы, экхимозы). При значительных кровотечениях может развиваться анемия. Тромбоцитопения не характерна, однако она может развиваться вторично по отношению к нарушениям активности К – зависимых факторов свертывания крови при массивных кровотечениях. Дефицит витамина К может сопровождаться тромботическими расстройствами: ишемические

некрозы кожи, конечностей, груди, живота и др., так как при К- гиповитаминозе в печени происходит нарушение синтеза антикоагулянтов - протеинов С и S.

#### **Лабораторная диагностика:**

Общий анализ крови с определением количества тромбоцитов.

Протромбиновый индекс (ПТИ).

Коагулограмма: фибриноген, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.

Нейросонография (НСГ).

*Для ГрБН характерно:* - Удлинение протромбинового времени (в 4 и более раза в сравнении с нормальными показателями) и активированного частичного тромбопластинового времени;

- Снижение протромбинового индекса или МНО;

- Нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

*Важно помнить! Подозревать ГрБН можно при удлинении протромбинового времени на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз так же подтверждается нормализацией протромбинового времени и/или прекращением кровотечения после введения витамина К (уровень доказательности А).*

#### **Дифференциальная диагностика:**

- Проводится с синдромом проглоченной крови (при кровотечении у матери во время родов или из-за эпизиотомии (время проявления – 1-2 день жизни), у матери потрескавшиеся соски (проявляется на 2 день жизни и более) - у ребенка может находиться кровь во рвотных массах, стул темного цвета, в остальном ребенок выглядит здоровым. Для исключения кровотечения из ЖКТ проводится проба Апта – Даунера: для этого берутся кровянистые рвотные массы или кал ребенка, 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, которое оценивается через 2 минуты, на коричневый говорит о наличии в ней гемоглобина А (свойственного материнской крови), а сохранение розового цвета - свидетельствует о гемоглобине новорожденного (щелочно – резистентный фетальный гемоглобин), т.е. о мелене или желудочном кровотечении.

- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС);

- Болезнь Виллебранда;

- Тромбоцитопения /тромбоцитопатия;

- Врожденные коагулопатии;

- Другие причины кровотечений: травмы, эрозии, папилломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др. хирургические патологии.

#### **Профилактика ГрБН:**

Проведенные исследования показывают, что профилактическое назначение Фитоменадиона (витамина К1) в десятки раз уменьшает вероятность кровотечения в ранние сроки после рождения и проявления ГрБН. (Уровень доказательности А)

**Однократная парентеральная доза витамина К1 (Фитоменадион) в первые сутки жизни профилактирует как классическую, так и позднюю форму геморрагической болезни новорожденных (Уровень доказательности А).**

С профилактической целью необходимо вводить Фитоменадион (вит.К1,Конакион) всем новорожденным после рождения (не ранее чем через 1 час после родов, в течение первого дня):

- Внутримышечно или внутривенно в дозе: доношенным новорожденным - 1мг/0,1 мл однократно; недоношенным 0,3мг-0,5мг/кг (0,03мл- 0,05 мл/кг) однократно;
  - Оральная доза дается трехкратно: в объеме 2мг/0,2мл: - Iя доза в 1й день жизни, IIя доза на 3-5 день жизни, IIIя доза на 4 -6 неделе жизни.
- ✓ Обязательно получение от законного представителя ребенка информированного согласия на медицинские вмешательства (в том числе на профилактическое введение витамина К1). В случае отказа родителей от профилактических мер, следует зафиксировать это в информированном согласии. В медицинской документации должны быть указаны доза введенного витамина К, путь и дата введения препарата.

Конакион: Это медикаментозное средство, обладающее свойствами витамина К1, и разрешен к применению у новорожденных в КР. Его активный ингредиент – фитоменадион (синтетический витамин К1). Согласно инструкции: пути введения - оральный, внутримышечный и внутривенный. Действие после перорального применения отмечается через 4 – 6 часов. После парентерального (в/в, в/м) введения действует через 30 минут -3 часа.

Противопоказания для назначения: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, ГБН, с осторожностью при дефиците-Г-6-ФД. Высокие дозы более 10 мг или длительное применение усиливает гемолиз и способствует развитию желтухи.

#### **Лечение ГрБН:**

- целью лечения является прекратить кровотечение!
- если кровотечение началось вне стационара, необходимо срочно госпитализировать.
- при подозрении на ГрБН незамедлительно нужно ввести Фитоменадион (витамин К1), не дожидаясь лабораторного подтверждения в дозе 5-10 мг внутривенно.
- при кровоточивости необходимо одновременное введение СЗП в дозе 15 – 20 мл/кг или концентрированного препарата протромбинового комплекса 15-30 Ед/кг внутривенно однократно и витамина К1 в дозе 5-10 мг внутривенно медленно, как минимум в течение 30 секунд (что значительно уменьшает нарушения коагуляции через несколько часов после начала введения).
- трансфузия (переливание) СЗП должна быть начата в течение 1 часа после его размораживания и продолжаться не более 4 часов.
- СЗП вводят из расчета 15 – 20 мл/кг внутривенно капельно.
- ✓ Перед началом переливания компонентов крови проинформируйте родителя ребенка, необходимо взять информированное письменное согласие на процедуру.
- ✓ Перед переливанием еще раз проверьте группу по системе АВО и Rh крови реципиента и донора, плазма должна быть совместима по системе АВО с эритроцитами реципиента.
- ✓ Проверьте на индивидуальную совместимость компоненты крови по группе и по Rh реципиента и донора
- ✓ мешок с кровью не должен быть извлечен из холодильника более, чем 2 часа тому назад, плазма не должна быть розового цвета
- ✓ Система для гемотрансфузии должна быть с бактериальным фильтром

- ✓ Нельзя переливать СЗП, если есть признаки нарушения герметичности контейнера или признаки размораживания во время хранения
- ✓ СЗП должна быть разморожена в специальном устройстве или в водяной бане при температуре 35 – 37°С. Если используется водяная баня, размораживать компонент следует в защитной пластиковой упаковке, аккуратно переворачивая и помешивая
- ✓ Используемая игла для гемотрансфузии должна иметь достаточный просвет, т.е. G 22 размер, чтобы в ней не образовались сгустки крови во время переливания.

#### Правильный подбор совместимой плазмы

Группа крови Реципиента	Антитела в Сыворотке	Идентичная Плазма	Совместимая плазма
О	Анти-АВ	О	А, В, АВ
А	Анти-В	А	АВ
В	Анти-А	В	АВ
АВ	-	АВ	-

Если у ребенка с ГрБН отмечается снижение уровня красной крови, т.е. острая анемия геморрагической этиологии проводится коррекция переливанием эритроцитарной массы.

#### **Показания к переливанию эритроцитарной массы:**

I) Острая потеря крови:

> чем 10 % ОЦК.

> чем 5 % ОЦК с ДН, и новорожденным на ИВЛ.

II) Hb - < 100 г/л

- < 120 г/л с ДН, и новорожденным на ИВЛ.

III) Ht

1) если Ht < 40%:

- В момент рождения

- Ребенку с ВПС или с сердечной недостаточностью

- Ребенку с ДН или на ИВЛ.

2) если Ht < 20%-30% с клиническими признаками анемии

(тахикардия или брадикардия, приступы апноэ и т.д.)

#### *Качественные требования к эритроцитарной массе:*

- свежеприготовленная трехдневной давности (не старше);

- Ht - 0,7-0,8;

- ЦМВ отрицательный;

- фильтрованные;

- облученные;

#### *Процедура переливания эритроцитарной массы:*

- из расчета 5-10 мл/кг

- скорость не более 5мл/кг/час

- для коррекции анемии универсальная Эр. Масса – O(I) Rh(-)отрицательная.

#### **Подбор совместимой Эр. массы**

АВО (группа крови) Реципиента	Очередность выбора	АВО (группа крови) донора
О	Первый выбор	О
	Второй выбор	-
А	Первый выбор	А
	Второй выбор	О

В	Первый выбор	В
	Второй выбор	О
АВ	Первый выбор	АВ
	Второй выбор	А, В
	Третий выбор	О

### ***Мониторинг во время процедуры гемотрансфузии:***

- каждые 5 минут в течение первых 15 минут после начала переливания (чтобы распознать ранние признаки трансфузионных осложнений)
- по крайней мере ежечасно во время последующего переливания
- каждые четыре часа в течение 24 часов после завершения переливания
- В каждом из выше указанных временных промежутков записывайте следующую информацию в листе наблюдения ребенка: внешний вид, температуру тела, ЧСС, ЧД, диурез.

Заполняйте протокол гемотрансфузии:

- Время начала и завершения переливания
- Объем, группу и Rh фактор всей перелитой крови
- Номера идентификации всей перелитой донорской крови
- Любые побочные реакции

### ***Посттрансфузионные реакции и осложнения***

Посттрансфузионная реакция – это состояние больного после переливания крови, не сопровождающееся серьезными и длительными нарушениями функции органов и систем, а также не представляющее непосредственной опасности для жизни больного. Реакции обычно начинаются через 20-30 мин. после начала трансфузии, а иногда после ее окончания и продолжаются, в зависимости от тяжести, несколько часов.

Посттрансфузионные реакции легкой и средней тяжести проявляются: повышением температуры тела на 1–2 сек, учащением пульса и дыхания, иногда крапивница, при этом не требуется специальных лечебных мероприятий. При тяжелой реакции: повышение температуры тела более чем на 2°С, цианоз губ, рвота, одышка, крапивница или отеки (типа Квинке), возможны возбуждение или спутанность сознания, в крови определяется лейкоцитоз.

При возникновении посттрансфузионных реакций или осложнений переливание должно немедленно остановлено, и через венозный доступ начато введение изотонического солевого раствора. После купирования посттрансфузионной реакции возобновление трансфузии того же компонента возможно только по предписанию ответственного врача и только в случае аллергической реакции легкой степени тяжести.

Посттрансфузионные осложнения характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями, представляющими опасность для жизни, вследствие нарушения деятельности жизненно важных органов и систем. Посттрансфузионные осложнения бывают иммунные и не иммунные.

Иммунные: анафилактический шок, синдром трансфузионного острого повреждения легких (СТОПЛ), посттрансфузионная пурпура (геморрагическая сыпь), реакция «трансплантат против хозяина».

Неиммунологические осложнения: инфекционные, посттрансфузионная циркуляторная перегрузка, гипотермия, цитратная интоксикация.

Индикаторы мониторинга ОЗ:

1. % новорожденных, которым проведена профилактика геморрагической болезни новорожденных в родильном доме.  
Новорожденные, которым введен ВитК1(Фитоменадион) в родильном доме X100  
Все младенцы, рожденные в родильном доме  
Цель: Все новорожденные, рожденные в стационаре, должны получить Фитоменадион (Вит.К1) в первые сутки жизни.
2. Обеспеченность лекарственными средствами (Конакион), для проведения 100% профилактики геморрагического синдрома у новорожденных в родильном доме.

Литература : 1. Adapted from Pediatric Nutrition, 7th Edition (Copyright © 2014 American Academy of Pediatrics)Last Updated10/8/2015

2. WHO.Pocket book of hospital care for children/Guidelines for the management of common childhood illnesses.Second addition. Geneva 2013

3.Клинические рекомендации по диагностике и лечению ГрБН. Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., 2015г.

4.Руководство по клиническому применению донорской крови и ее компонентов (Бишкек 2015)