

М. М. КІСЕЛЬОВА

**ПРОФІЛАКТИКА КРОВОТЕЧ, АСОЦІЙОВАНИХ
З ПІЗНІМ ДЕФІЦИТОМ ВІТАМІНУ К У НЕМОВЛЯТ
ПЕРШИХ ТРЬОХ МІСЯЦІВ ЖИТТЯ, – ТАКТИКА
ЗМЕНШЕННЯ СМЕРТЕЙ І ВАЖКОЇ ІНВАЛІДНОСТІ**

Кафедра педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти
(зав. – проф. М. М. Кісельова) Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького <drmaria@online.ua>

У статті, призначеній для лікарів-неонатологів, лікарів загальної практики, сімейної медицини, педіатрів, наведені основні причини порушень у системі гемостазу, які призводять до розвитку геморагічного синдрому у новонароджених і немовлят. Акцентовано увагу на різних формах геморагічної хвороби новонароджених (ГрХН) в основі якої лежить дефіцит жиророзчинного вітаміну К. Основну групу ризику кровотеч, асоційованих з пізнім дефіцитом вітаміну К формують діти, що годуються виключно грудним молоком. У статті представлені сучасні підходи профілактики пізніх кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К в основі якого лежать хронічні проблеми травної системи – хронічний холестаз, муковісцидоз та інші. Описані й інтерпретовані сучасні рекомендації щодо профілактичного застосування вітаміну К у немовлят перших трьох місяців життя у Європейських країнах високого рівня економічного розвитку, США в яких відображені різні ефективні схеми профілактики кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К у немовлят, що відмінні за вибором разової дози, тривалістю застосування профілактичного курсу та шляху введення вітаміну К₁ (фітоменадіон). Підкреслена роль батьків у здійсненні профілактики дефіциту вітаміну К у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні.

Ключові слова: дефіцит вітаміну К; фітоменадіон; новонароджені; немовлята.

З метою підвищення якості надання медичної допомоги немовлятам, відповідальному лікарю варто знати про небезпеки для життя і здоров'я, асоційовані з розвитком пізнього дефіциту вітаміну К [1–3].

Знання про сучасні підходи до профілактики пізніх кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К (КАДВ-К) (фітоменадіону) у новонароджених і немовлят, важливі не тільки для неонатологів, а й для лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ), педіатрів. Саме сьогодні, в період реформування медичної галузі, на лікарів ЗПСМ покладена організація амбулаторної допомоги як новонародженим, так і немовлятам [1, 2].

Допомогти лікарям забезпечувати медичну допомогу немовлятам високої якості дозволяють не тільки чинні уніфіковані протоколи МОЗ України, а й впровадження нових клінічних протоколів з діагностики і лікування, профілактики захворювань з доведеною ефективністю (доказова медицина) згідно з вимогами чинного наказу МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 р., що зареєстрований в Міністерстві юстиції України 24 квітня 2017 р. за № 530/30398.

Однією з небезпек, загрозливою для здоров'я і життя новонароджених та немовлят є патологічні зміни в системі гемостазу [4–6]. Схильність новонароджених до геморагічного синдрому обумовлена низкою факторів, в тому числі, особливостями системи гемостазу. Зокрема, активність К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX, X) на 50 % нижча, порівняно з дорослими, подов-

жені, на відміну від дорослих, протромбіновий час, активований частковий протромбіновий час (АПТЧ). Ще однією особливістю гемостазу новонароджених є «фізіологічна» гіпопротромбінемія [14, 15].

Проявами патології гемостазу у немовлят вважаються різні за походженням кровотечі. Причинами геморагій можуть бути як генетичні дефекти, так і набуті порушення факторів згортання, в тому числі асоційовані з дефіцитом вітаміну К. Будь-яке ізольоване або поєднане порушення в одному або кількох ланках гемостазу може призвести до розвитку кровоточивості, клінічні прояви якої часто схожі [27, 28, 31, 32]. В неонатологічну практику твердо увійшов термін геморагічний синдром новонароджених, який не є діагнозом, а комбінацією патологічних симптомів, пов'язаних з порушенням згортання крові, збільшенням проникності судин, будь-якими структурними і кількісними змінами клітин крові. Проявами геморагічного синдрому, обов'язково, є крововиливи різного ступеня тяжкості, від петехій, екхімозів до масивної кровотечі в різні органи. Подібність клінічних проявів порушень у системі гемостазу визначає необхідність встановлення причини кровотеч у новонароджених для проведення адекватної гемостатичної терапії [16, 18, 23–25].

Одним з основних проявів геморагічного синдрому у новонароджених вважається геморагічна хвороба новонароджених/немовлят (ГрХН) – набуте або вроджене захворювання дітей неонатального/грудного періоду, що належить до первинних порушень гемостазу і проявляється підвищеною кровоточивістю внаслідок недостатності факторів згортання (II, VII, IX, X), активність яких залежить від рівня в організмі вітаміну К [2, 3]. ГрХН може мати різноманітну локалізацію, яку за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду можна кодувати наступними кодами: P53. Геморагічна хвороба плода і новонародженого. P54.0. Гематемезис новонародженого. P54.1. Мелена у новонародженого. P54.2. Кровотеча з прямої кишки у новонародженого. P54.3. Шлунково-кишкова кровотеча у новонародженого. P54.4. Крововилив у наднирники у новонародженого. P54.5. Крововилив у шкіру у новонародженого. P54.6. Кровотеча з піхви у новонародженого. P54.8. Інші уточнені кровотечі у новонародженого. Діагноз геморагічної хвороби встановлюють методом виключень інших причин, що призводять до кровотеч у новонароджених [1].

У разі нестачі вітаміну К в печінці відбувається синтез неактивних факторів II, VII, IX та X, не спроможних зв'язувати іони кальцію і повноцінно брати участь у згортанні крові [7, 14, 33, 34].

Чинники, що призводять до розвитку ранньої і класичної форм ГрХН поділяються на: 1) фактори, що впливали під час вагітності: призначення вагітній перед пологами антикоагулянтів (гепарин, варфарин), протисудомних препаратів (карбамазепін, фенітоїн, барбітурати), нестероїдних протизапальних засобів, деяких антибіотиків (цефалоспорини, рифампілін), сульфаніламідів, ізоніазиду; тяжкі форми гестозу в жінок; 2) захворювання травного тракту в жінок (ентеропатія, дизбактеріоз, захворювання печінки, жовчовивідних шляхів); 3) патологія, що виникла під час пологів: хронічна гіпоксія й асфіксія плода в пологах, пологи шляхом кесаревого розтину, пологова травма. Зі сторони новонародженого: низький рівень вітаміну К при народженні, низьке плацентарне транспортування вітаміну К, низький рівень вітаміну К у грудному молоці (1–4 мкг/л), при добовій потребі немовляти 1 мкг/кг; стерильність травного каналу при народженні. У дітей, що харчуються грудним молоком, в травному тракті переважають біфідобактерії, які на відміну від ентеробактерій, не продукують вітамін К. Це ще одна причина появи дефіциту вітаміну К у новонароджених, яких годують грудним молоком [10, 21]. Пізній дефіцит вітаміну К у немовлят спричиняє незрілість білоксинтезуючої функції печінки у новонароджених, недоношеність, відсутність або недостатній обсяг грудного вигодовування;

проведення парентерального харчування; проведення антибактеріальної терапії [8–10, 30]. Кровотечі у немовлят, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К виникають вторинно, внаслідок патологічних станів, які стабільно порушують синтез або всмоктування вітаміну К при таких захворюваннях як гепатит, атрезія жовчних шляхів, муковісцидоз, целиакія, дефіцит антитрипсину α , хронічна діарея тощо), тривалого парентерального харчування що зумовлюють порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів згортання крові [11, 13]. Порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів або порушення карбоксилювання залишків глютамінової кислоти поліпептидних попередників плазмових факторів згортання призводить до відхилень у продукуванні К-залежних факторів (II, VII, IX, X) або їх якісних дефектів.

При дефіциті вітаміну К утворюються декарбоксильовані білки, які є функціонально дефектними, оскільки не можуть зв'язувати кальцій та фосфоліпід. Ці аномальні фактори згортання називають білком, індукованим відсутністю вітаміну К (PIVKA) [9]. Білок, індукований відсутністю вітаміну К/антагоністом-II (PIVKA-II) також відомий як дез-гамма-карбокситротромбін (DCP). Це аномальна форма білка згортання крові, протромбіну. Порушення властивостей протромбіну (фактор II) проявляється тим, що протромбін не ефективно бере участь в утворенні згустків крові. Зазвичай, попередник протромбіну піддається посттрансляційному карбоксилюванню (приєднання групи карбонової кислоти) під дією гамма-глютамілкарбоксилази в печінці перед секрецією в плазму. DCP/PIVKA-II може бути виявлений у немовлят з дефіцитом вітаміну К. Якщо концентрація PIVKA-II, визначена методом ELISA, перевищує 3 нг/мл констатується дефіцит вітаміну K_1 . Ознаки стійкого пізнього дефіциту вітаміну К за визначенням концентрації в крові білка PIVKA-II з'являються через 4 тиж після введення 1 мг вітаміну К з однаковою частотою, незалежно від способу введення вітаміну K_1 (внутрішньом'язово або внутрішньо) [16, 19, 26]. Відсоток дітей з білками PIVKA-II збільшується з віком – у 4 і 12 тиж життя. Зважаючи на наведене вище, разове внутрішньом'язове або пероральне введення вітаміну K_1 новонародженим не забезпечує ефективну профілактику пізнього дефіциту вітаміну К у дітей віком понад 4 тижні [21, 32, 35, 37]. Водночас у дітей, яких годують штучними сумішами, білки PIVKA-II не виявляють, що підтверджує достатнє збагачення адаптованих сумішей для немовлят вітаміном К [3, 35]. Зазвичай, пізній дефіцит вітаміну К є наслідком відсутності профілактики, винятково грудне вигодовування (ідіопатична форма), нерозпізаного раніше холестазу (вторинна форма), відмови від введення наступних доз вітаміну K_1 (фітоменадіону) за наявності станів порушеного всмоктування і синтезу вітаміну К.

Для більшості людей основним дієтичним джерелом вітаміну К є зелені листові овочі (шпинат і латук), різновиди капусти (кормова, білокачанна, цвіт-на, броколі і брюссельська), рослини – кропива, рутка лікарська, пшениця (висівки) та інші злаки, фрукти (авокадо, ківі і банани), м'ясо, коров'яче молоко і молочні продукти, яйця, соя та продукти з неї. Значну кількість вітаміну К містить оливкова олія. Вітамін К також є одним з продуктів життєдіяльності деяких видів бактерій, які живуть у нашому кишківнику та товстій кишці (кишкова флора) [12, 17, 20].

Для повноцінного збагачення раціону матері, яка годує дитину грудним молоком необхідно використовувати продукти харчування, що багаті на вітамін К під час щоденного приготування страв.

Пізній дефіцит вітаміну розвивається в дітей, які перебувають на винятково грудному вигодовуванні. Грудне молоко при доношеній вагітності містить вітаміну K_1 0,25 мкг/100 мл, у той час як молочні суміші близько 5 мкг/100 мл [20]. Тобто, стандартні комерційні адаптовані дитячі суміші містять достатню

кількість вітаміну К для забезпечення добової потреби дитини. Низький рівень вітаміну К у грудному молоці коливається в межах 1–4 мкг/л, характерний для годуючих матерів, які народили як передчасно так і тих, хто доносив вагітність до терміну доношеності. Отже, збагачення грудного молока вітаміном К₁ (фітоменадіон) потребують як недоношені і доношені діти.

Найбільшою небезпекою, що загрожує життю дітей, вважаються ті випадки пізнього дефіциту вітаміну К, які проявляються внутрішньочерепними кровотечами – 50–80 % випадків. Саме внутрішньочерепні кровотечі становлять безпосередню загрозу не тільки якості життя дітей, а й спричиняють високу смертність серед них 15–38 % [33, 36]. Лікарям важливо пам'ятати, що пізній дефіцит вітаміну К може мати неспецифічні клінічні прояви у вигляді судом, підвищення рівня великого тім'ячка над кістками черепа, млявого смоктання, порушеного засвоєння їжі, блювання, діареї, жовтяниці, блідості [33]. Неспецифічні клінічні прояви, асоціюється з помилковістю лікарських призначень. До препаратів, що найчастіше призначаються помилково при внутрішніх кровотечах, спричинених пізнім дефіцитом вітаміну К, що маскуються неспецифічною клінічною симптоматикою (больовий синдром, здуття живота тощо) належать антибіотики, симетикон, парацетамол.

На присутність пізнього дефіциту вітаміну К у немовлят, лікарів має насторожити жовтяниця, яка спостерігається в новонародженого за межами 3-тижневого віку або холестатичний відтінок шкіри до 3-місячного віку, дуже світлий або знебарвлений кал дитини, темна сеча, гепатоспленомегалія.

У немовлят з потенційною присутністю пізнього дефіциту вітаміну К необхідно передбачити визначення концентрації білірубіну з поділом на фракції. Корисним було б визначення концентрації PIVKA-II з метою оцінювання рівня дефіциту вітаміну К₁ [14]. Якщо прояви кровотечі з'явилися у новонародженого в першому півріччі життя і констатовано порушення згортання крові у вигляді суттєвого подовження протромбінового часу та протромбінового індексу при нормальних показниках фібриногену та кількості тромбоцитів, а також відсутності продуктів розпаду фібриногену, необхідно виключити діагноз кровотечі, асоційованої з пізнім дефіцитом вітаміну К [32]. Підтвердженням діагнозу пізнього дефіциту вітаміну К буде скорочення протромбінового часу приблизно через 30–60 хв після внутрішньовенного введення вітаміну К₁.

Однією з основних причин розвитку пізнього дефіциту вітаміну К₁ у немовлят вважається холестаза. У неонатальний період холестаза виникає з частотою 1 на 2500 пологів. Причини хронічного холестазу новонароджених і немовлят – атрезія жовчовивідних шляхів, генетична схильність до метаболічних розладів (наприклад, дефіцит альфа-1-антитрипсину, прогресуючий родинний внутрішньопечінковий холестаза, галактоземія, тирозинемія), розлади розвитку (зокрема синдром Alagille). Іншими причинами холестазу у немовлят можуть бути вроджені інфекції, у тому числі TORCH, інфекції сечовивідної системи [11, 13, 34]. Найпоширенішою причиною холестазу у новонароджених, які народилися передчасно є тривале парентеральне харчування [2, 8].

Холестаза діагностується, якщо концентрація прямого білірубіну в сироватці крові становить > 17,1 мкмоль/л при концентрації загального білірубіну ≤ 85,5 мкмоль/л або концентрація прямого білірубіну перевищує 20 % рівня загального білірубіну при загальній концентрації > 85,5 мкмоль/л. У разі хронічного холестазу збільшення концентрації прямого білірубіну перевищує 34,2 мкмоль/л [12, 13, 30]. Концентрація прямого білірубіну може збільшуватися у випадках гемолізу на 2-му тижні життя.

Дефіцит вітаміну К₁ може бути першою ознакою порушення всмоктування при холестазі із симптомами тяжкої кровотечі. Тому новонародженим з холестазом призначають високі дози (5 або 10 мг) вітаміну К₁ щотижня або кожні

3 дні для профілактики кровотеч. Недоношені діти з діагностованим холестаазом потребують введення лікувальних доз вітаміну K_1 : 2–2,5 мг 1–3 рази на тиждень внутрішньо (додатково 0,5–1 мг внутрішньом'язово орієнтовно кожні 4 тиж) навіть при нормальних результатах досліджень показників системи згортання крові.

У разі симптоматичного дефіциту вітаміну K_1 у новонароджених і дітей грудного віку призначають введення вітаміну K_1 (фітоменадіону) внутрішньовенно (внутрішньом'язово) у дозі 1–2 мг. Водночас необхідно враховувати те, що недоношені діти, які перебувають на повному парентеральному харчуванні, отримують завищену добову дозу вітаміну K_1 в 10 разів, тому для дітей з гестаційним віком < 32 тиж з метою профілактики дефіциту вітаміну K_1 слід розглянути потребу застосування більш низьких доз вітаміну K_1 (0,2–0,3 мг). Відомо, що 1 мг вітаміну K_1 на тиждень або введення 2 мг вітаміну K_1 внутрішньом'язово при народженні ефективно захищають від геморагічної хвороби дітей з атрезією жовчовивідних шляхів.

Особливими у профілактиці розвитку пізнього дефіциту вітаміну K_1 є діти з муковісцидозом. У хворих на муковісцидоз, незважаючи на післяпологовий профілактичний запас вітаміну K_1 , з'являються окремі випадки кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну K_1 . Рутинне споживання вітаміну K_1 в перші місяці життя при муковісцидозі рекомендується у багатьох країнах світу, адже дефіцит вітаміну K_1 у дітей з муковісцидозом призводить не тільки до частого появи синців і виникнення кровотеч, а й порушень мінералізації скелета й остеопорозу. Рекомендовані середньотерапевтичні дози вітаміну К при муковісцидозі коливаються в межах 150–300 мкг/ на добу до 10 мг на тиждень. Рекомендована початкова доза вітаміну К для немовлят з діагнозом муковісцидоз становить 250–500 мкг на добу. Середні і високі дози, від зазначених вище, застосовують у дітей після 3 років. Подальше застосування залежить від результатів досліджень, моніторингу ресурсів вітаміну K_1 в організмі [11].

Профілактика КАДВ-К проводиться у багатьох країнах, у тому числі, й в Україні за допомогою внутрішньом'язового введення вітаміну К, що має першочергове значення в медичній допомозі новонародженим. Більшість дитячих медичних установ включають звичайне введення вітаміну К у рутинні призначення. Нині в Україні існує можливість профілактики пізнього дефіциту вітаміну К препаратом вітаміном K_1 у пероральній формі.

Кількість сучасних рекомендацій із застосування вітаміну К у новонароджених і немовлят Американської академії педіатрії, Канадської наукової спільноти, Нідерландів, Швейцарії, Німеччини, Франції, Європейського комітету з харчування (ESPGHAN), Всесвітньої організації охорони здоров'я у яких чітко прослідковується важливість доказових даних на підходи до профілактики кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К, що відображається у виборі разової дози, тривалості застосування профілактичного курсу та шляху введення вітаміну К (фітоменадіон) підкреслюють обов'язковість профілактики геморагічного синдрому, асоційованого з пізнім дефіцитом вітаміну К у світі.

Існують кілька варіантів запобігання розвитку КАДВ-К, що будуть наведені нижче. Одноразова доза вітаміну К після народження ефективно запобігає ранній і класичній КАДВ-К. Рандомізованих досліджень щодо ефективності запобігання класичних і пізніх КАДВ-К шляхом внутрішнього введення вітаміну К поки що немає [7, 9].

Американська академія педіатрії (AAP) застосовує вітамін К в ін'єкційній формі (внутрішньом'язово), оскільки в США не ліцензований вітамін К для перорального застосування. У випадках КАДВ-К або серйозних, незрозумілих неонатальних кровотеч, за американськими стандартами, негайно вводять вітамін К підшкірно [2].

Італійські рекомендації щодо перорального прийому вітаміну К для доношених дітей передбачають щотижневе введення 1 мг до віку 12 тиж або 2 мг при народженні, а потім повторити застосування у віці 1 тиж та 4 тиж по 2 мг, також пропонується додаткова пероральна доза 2 мг у віці 8 тиж. В даній схемі відсутня інформація, пов'язана з дозуванням перорального вітаміну К у недоношених дітей [10].

Рекомендації Європейського товариства з дитячої гастроентерології гепатології та нутріціології (ESPGHAN) щодо введення вітаміну К здоровим новонародженим наступні [27]: перша доза 1 мг вітаміну К₁ вводиться внутрішньом'язово (в/м) при народженні, або три дози 2 мг вітаміну К₁ внутрішньо при народженні, далі у віці 4–6 днів та у віці 4–6 тиж, або перша доза 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, далі щотижня в дозі 1 мг внутрішньо протягом 3 міс. Немовлятам, у яких протягом 1 год після введення вітаміну К виникає блювота або зригування, доречно повторити дозу.

Рекомендації Французького неонатологічного товариства з профілактики дефіциту вітаміну К [37]:

- для доношених дітей: три дози 2 мг вітаміну К₁ внутрішньо при народженні, при виписці з пологового будинку та у віці 1 міс;
- для недоношених дітей (маса тіла при народженні > 1500 г) – тижнева доза 2 мг до віку поношеності;
- для недоношених дітей (маса тіла при народженні < 1500 г) – тижнева доза 1 мг до 1500 г маси тіла, потім 2 мг до віку поношеності;
- немовлятам, яким не можливо увести перорально вітамін К, використовують внутрішньом'язовий або внутрішньовенний шлях уведення із зменшенням дозування на 50 %.

Рекомендації Канадського педіатричного товариства та Коледжу сімейних лікарів Канади [11, 36]:

- рутинне уведення одноразової дози вітаміну К₁ (від 0,5 мг до 1 мг ін'єкційним шляхом) всім новонародженим;
- новонароджені, батьки яких відмовляються від вітаміну К, мають отримувати пероральну дозу 2 мг при народженні, яку повторюють у віці 2–4 тиж та 6–8 тиж;
- відсутні рекомендації дозування перорального вітаміну К у недоношених дітей.

Пероральна профілактика дефіциту вітаміну К може бути недостатньою для немовлят із проблемами шлунково-кишкового тракту, включаючи атрезію жовчовивідних шляхів та холестаз для немовлят, які не толерують пероральну форму вітаміну К₁, дітей, чиї матері приймали ліки, що перешкоджали метаболізму вітаміну К [9].

Не можна забувати про застереження, асоційовані з уведенням вітаміну К. Оскільки уведення вітаміну К₁ внутрішньом'язово може спричинити гематому при коагулопатії, а внутрішньовенне введення вітаміну К може спричинити анафілактоїдну реакцію [7].

Обов'язком медичних працівників має бути сприяння усвідомленню у сім'ях ризиків пізньої недостатності вітаміну К, пов'язаних з відсутньою або неадекватною профілактикою, особливо серед новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні [29, 31]. Призначення віт К має бути зафіксоване у медичній документації (доза, шлях уведення, година). Не призначення вітаміну К при народженні та подальша кровотеча у дитини є юридичною відповідальністю для лікарів та закладів охорони здоров'я! Якщо батьки відмовляються від введення вітаміну К, обговорення ризиків та переваг разом із відмовою батьків фіксується у медичній документації немовляти [15].

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Знаменська Т. К., Толстанов О. К., Похилько В. І. і співав. Неонатологія з позицій сімейного лікаря. – 3-те вид., оновлене. – К., Медицина, 2015. – 432 с.
1. *Znamens'ka T. K., Tolstanov O. K., Poxhil'ko V. I. i spivav. Neonatologiya z pozicij simejnogo likarya.* – 3-te vid., onovlene. – K., Medicina, 2015. – 432 p.
2. Киселёва М. Н. Современные подходы к профилактике кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К у новорождённых и детей грудного возраста // *Georgian Med. News.* – 2019. – Вып. 287, № 2. – С. 45–60. – <http://www.geomednews.org/shared/issues/med287.pdf>
2. *Kiselyova M. N. Sovremennye podhody k profilaktike krvotechenij, associirovannyh s deficitom vitamina K u novorozhdennyh i detej grudnogo vozrasta // Georgian Med. News.* – 2019. – Vyp. 287, № 2. – P. 45–60. – <http://www.geomednews.org/shared/issues/med287.pdf>
3. Клинические рекомендации. Детская гематология / Под. ред. А.Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. – М.: ГЭОЕТАР-Медиа, 2015. – 656 с.
3. *Klinicheskie rekomendacii. Detskaya gematologiya / Pod. red. A. G. Rummyanceva, A. A. Maschana, E. V. Zhukovskoj.* – M.: GEOETAR-Mediya, 2015. – 656 p.
4. *Alatas F. S., Hayashida M., Matsuura T. et al. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54. – P. 552–557.
5. *Baker A., Stevenson R., Dhawan A. et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation // Pediatr. Transplant.* – 2007. – N 11. – P. 825–834.
6. *Bolisetty S., Gupta J. M., Graham G. G. Vitamin K in preterm breastmilk with maternal supplementation // Acta Paediatr.* – 1998. – Vol. 87. – P. 960–962.
7. *Busfield A., Samuel R., McNinch A., Tripp J. H. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006–2008 // Arch. Dis. Child.* – 2013. – Vol. 98. – P. 41–47.
8. *Clarke P., Mitchell S. J., Shearer M. J. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K(1)) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period // Nutrients.* – 2015. – N 7. – P. 8308–8320.
9. *Cornelissen E. A., Kollee L. A., De Abreu R. A. et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants // Arch. Dis. Child.* – 1992. – Vol. 67. – P. 1250–1254.
10. *Cornelissen E. A., Kollee L. A., van Lith T. G. et al. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1993. – Vol. 16. – P. 301–305.
11. *Cottam S. T., Connert G. J. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis // Paediatr. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 16 (Suppl 1). – P. 22–24.
12. *Czech-Kowalska J., Nowakowska-Rysz M., Latka-Grot J. Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u wcześniaków żywionych enteralnie // Klinika Ped.* – 2011. – Vol. 19. – P. 219–225.
13. *De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande Velde S., Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis // Eur. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 170. – P. 279–284.
14. *Dituri F., Buonocore G., Pietravalle A. et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants // J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1660–1663.
15. *Eventov-Friedman S., Vinograd O., Ben-Haim M. et al. Parents' knowledge and perceptions regarding vitamin K prophylaxis in newborns // J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2013. – Vol. 35. – P. 409–413.
16. *Gosai S., Broadbent R. S., Barker D. P. et al. Medical and midwifery attitudes towards vitamin K prophylaxis in New Zealand neonates // J. Paediatr. Child. Health.* – 2014. – Vol. 50. – P. 536–539.
17. *Greer F. Vitamin A, E and K. In: Tsang R., Uauy R., Koletzko B., Zlotkin S., eds. Nutrition of the Preterm Infants Scientific Basis and Practical Guidelines // Cincinnati, Ohio.* – 2005. – P. 141–172.
18. *Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) // Paediatr. Child. Health.* – 2007. – N 12. – P. 401–418.

19. Hansen K. N., Minousis M., Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 92. – P. 802.
20. Haroon Y., Shearer M. J., Rahim S. et al. The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography // *J. Nutr.* – 1982. – Vol. 112. – P. 1105–1117.
21. Harrington D. J., Clarke P., Card D. J. et al. Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 68. – P. 508–512.
22. Ijland M. M., Pereira R. R., Cornelissen E. A. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167. – P. 165–169.
23. Isser D. Y., Jansen N. J., Ijland M. M. et al. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1014–1020.
24. Jagannath V. A., Fedorowicz Z., Thaker V., Chang A. B. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis // *Cochrane Data base Syst. Rev.* – 2015. – N 1. – P. CD008482.
25. Kumar D., Greer F. R., Super D. M. et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1117–1122.
26. McNinch A. W., Upton C., Samuels M. et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K1 in neonates // *Arch. Dis. Child.* – 1985. – Vol. 60. – P. 814–818.
27. Mihatsch W. A., Braegger C., Bronsky J. et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, N 1. – P. 123–129.
28. Ozdemir M. A., Karakucukcu M., Per H. et al. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients // *Childs. Nerv. Syst.* – 2012. – Vol. 28. – P. 247–251.
29. Sahni V., Lai F. Y., MacDonald S. E. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134. – P. 497–503.
30. Sermet-Gaudelus I., Mayell S. J., Southern K. W. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening // *J. of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis.* – 2010. – N 9. – P. 323–329.
31. Shearer M. J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // *Blood reviews.* – 2009. – Vol. 23. – P. 49–59.
32. Sutor A. H., von Kries R., Cornelissen E. A. et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis // *Thrombosis and haemostasis.* – 1999. – Vol. 81. – P. 456–461.
33. Unal E., Ozsoylu S., Bayram A. et al. Intracranial hemorrhage in infants as a serious, and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow // *Childs. Nerv. Syst.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1375–1382.
34. Van Hasselt P. M., de Koning T. J., Kvist N. et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121. – P. e857–863.
35. Von Kries R., Becker A., Gobel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on acarboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity // *Eur. J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 146. – P. 123–127.
36. Von Kries R., Gobel U. Oral vitamin K prophylaxis and late haemorrhagic disease of the newborn // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 352.
37. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care. – Geneva: World Health Organization, 2012.

ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОЗДНИМ
ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К У МЛАДЕНЦЕВ ПЕРВЫХ ТРЁХ МЕСЯЦЕВ
ЖИЗНИ – ТАКТИКА УМЕНЬШЕНИЯ СМЕРТИ И ТЯЖЁЛОЙ ИНВАЛИДНОСТИ

М. Н. Киселёва (Львов)

В статье, предназначенной для врачей-неонатологов, врачей общей практики, семейной медицины, педиатров, приведены основные причины нарушений в системе гемостаза,

которые приводят к развитию геморрагического синдрома у новорождённых и младенцев. Акцентировано внимание на различных формах геморрагической болезни новорождённых (ГрБН), в основе которой лежит дефицит жирорастворимого витамина К. Основную группу риска кровотечений, ассоциированных с поздним дефицитом витамина К, формируют дети, кормящиеся исключительно грудным молоком. В статье представлены современные подходы профилактики поздних кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К, в основе которого лежат хронические проблемы пищеварительной системы – хронический холестаз, муковисцидоз и др. Описаны и интерпретированы современные рекомендации по профилактическому применению витамина К у новорождённых первых трёх месяцев жизни в Европейских странах высокого уровня экономического развития и США, в которых отражены различные эффективные схемы профилактики кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К у младенцев, отличные по выбору разовой дозы, продолжительности применения профилактического курса и пути введения витамина К (фитоменадион). Подчёркнута роль родителей в осуществлении профилактики дефицита витамина К у новорождённых, находящихся на грудном вскармливании.

Ключевые слова: дефицит витамина К; фитоменадион; новорождённые; младенцы.

PREVENTION OF BLEEDING ASSOCIATED WITH LATE VITAMIN K
DEFICIENCY IN INFANTS OF THE FIRST THREE MONTHS OF LIFE –
TACTICS OF REDUCTION OF DEATHS AND DISABILITY

M. M. Kiselova (Lviv, Ukraine)

Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education
(Head of the Department, Doctor of Medicine, Prof. M. M Kiselova)
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The article, intended for neonatologists, general practitioners, family medicine, pediatricians, presents the main causes of disorders in the hemostasis system, which lead to the development of hemorrhagic syndrome in newborns and infants. Emphasis is placed on various forms of neonatal hemorrhagic disease (NHD), which is based on a deficiency of fat-soluble vitamin K. The main risk group for bleeding associated with late vitamin K deficiency is formed by children who are exclusively breastfed. The article presents modern approaches to the prevention of late bleeding associated with vitamin K deficiency, which is based on chronic problems of the digestive system – chronic cholestasis, cystic fibrosis and others. Describes and interprets current guidelines for the prophylactic use of vitamin K in infants in the first three months of life in European countries of high economic development, the United States, which reflects various effective schemes for the prevention of bleeding associated with vitamin K deficiency in infants, differing in single dose application of a preventive course and a way of administration of vitamin K (phytomenadione). The role of parents in the prevention of vitamin K deficiency in infants who are breastfed is emphasized.

Key words: vitamin K deficiency; phytomenadione; newborns; neonates.