

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины»
Ассоциация неонатологов Украины**

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КОРРЕКЦИИ ВИТАМИНА К НОВОРОЖДЕННЫМ И ДЕТЯМ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

**Т. К. Знаменская
профессор, д.мед.н.**

**г. Днепр
31 мая, 2018**

Существует 3 основные формы витамина К:

К-1 (также известный как филлохинон или фитонадиоон) - растительное происхождение;

К-2 (менахинон) - производный кишечной флоры;

К-3 (менадион) - синтетическая, водорастворимая форма, используется для лечения.

- Витамин K2 продуцируют энтеробактерии.
- У детей после рождения, находящихся на грудном вскармливании, в ЖКТ преобладают бифидобактерии.

- У новорожденных, получающих менее 100 мл/кг грудного молока в сутки, отмечается снижение активности факторов свертывания крови - II и VII.

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;146:123-7.

- Витамин К у новорожденных появляется после 12 часов жизни, а содержание его, характерное для взрослого (0,4 нг/мл), достигается только после 4 суток жизни.

Shearer MJ. Chemistry, sources and metabolism of vitamin K with special reference to the newborn. . In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. Vitamin K in infancy. Basel: Schattauer 1995:21-32.

- Маркер дефицита витамина К - белки PIVKA II.
- У 10-50% здоровых новорожденных **в пуповинной крови** определяется высокая концентрация белков PIVKA II, что указывает на наличие дефицита витамина К.
- У 70% детей, которые не получили профилактической дозы витамина К после рождения, на 4-5 сутки жизни выявляется высокий показатель белков PIVKA II.

При введении 1 мг витамина K1 в/м

- через 4 часа его концентрация повышается в 20 тыс. раз по сравнению с детьми без в/м введения витамина K1,
- после 24 часов - в 5 тыс. раз,
- на 4 -ой неделе жизни в 50 раз выше.



McNinch AW, Upton C, Samuels M, et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K1 in neonates. Arch Dis Child 1985;60:814-8

Общепринятое введение витамина К новорожденным в первые сутки жизни позволило предупреждать развитие классической формы ГрБН и уменьшить процент детей с поздней формой болезни.

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.

Поздние формы ГрБН проявляются в виде внутричерепных кровоотечений (50-80%), что приводит к высокой смертности и инвалидности (15-38%).

isser DY, Jansen NJ, Ijland MM, de Koning TJ, van Hasselt PM. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. Intensive Care Med 2011;37:1014-20

Насторожить внимание врача к возможному развитию ГрБН могут:

- отказ родителей на введение витамина К в/м после рождения ребенка.

Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. Pediatrics 2014;134:497-503

- негативное отношение к профилактическому введению витамина К, что связано с незнанием осложнений, которые несет в себе дефицит витамина К.

Gosai S, Broadbent RS, Barker DP, Jackson PM, Wheeler BJ. Medical and midwifery attitudes towards vitamin K prophylaxis in New Zealand neonates. J Paediatr Child Health 2014;50:536-9.

- 70% родителей не знают зачем витамин К вводится новорожденным.

Eventov-Friedman S, Vinograd O, Ben-Haim M, Penso S, Bar-Oz B, Zisk-Rony RY. Parents' knowledge and perceptions regarding vitamin K prophylaxis in newborns. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35:409-13

Современные данные частоты поздней формы ГрБН

Сравнение случаев поздней формы ГрБН после и без введения витамина К в/м

- в 3 из 6 случаев в Великобритании
- 1 из 9 в Новой Зеландии,
- 81 из 120 и 248 из 534 случаев в Турции.

Ozdemir MA, Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patisroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. Childs Nerv Syst 2012;28:247-51

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;30:1375-82

Частота возникновения поздней формы ГрБН в Великобритании, Канаде и Новой Зеландии, где преобладает профилактика в/м введения, составляет 0,14 - 1,4 случаев на 100 тыс. родившихся.

Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. Arch Dis Child 2013;98:41-7.

Основным источником поступления витамина К1 в возрасте 3-6 месяцев жизни считается грудное молоко.

Смесь для недоношенных детей или грудное молоко с усилителем поставляют достаточное количество витамина К.

Bolisetty S, Gupta JM, Graham GG, Salonikas C, Naidoo D. Vitamin K in preterm breastmilk with maternal supplementation. Acta Paediatr 1998;87:960-2.

Потребление грудного молока в количестве 150 мл/кг/сут покрывает 40% потребности витамина К для доношенного и 4-8% для недоношенного ребенка.

Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, Gunn WG, McEnery G, Barkhan P. The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. J Nutr 1982;112:1105-17.

Клинические исследования 2012 года –

Последствия поздней ГрБН у детей

(n = 120):

- ВЧК - 88 (73%);
- Субдуральная гематома - 34 (28%);
- Паренхиматозные ВЧК 28 (23%);
- Субарахноидальное кровоизлияние - 17 (14%);
- ВЖК - 9 (8%);
- Паренхиматозные ВЧК + субдуральные + ВЖК - 14 (12%).

Показатель летальности составил - 31%

[Childs Nerv Syst.](#) 2012 Feb;28(2):247-51. doi: 10.1007/s00381-011-1575-x. Epub 2011 Sep 18.
Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. [Ozdemir MA](#)¹, [Karakukcu M](#), [Per H](#), [Unal E](#), [Gumus H](#), [Patiroglu T](#).

Критерии исключения **диагноза ГрБН:**

- кровотечения на первом полугодии жизни,
- нарушение свертывания (удлинение протромбинового времени и протромбинового индекса при нормальных показателях фибриногена и количества тромбоцитов),
- отсутствие продуктов распада фибриногена.

Подтверждением диагноза ГрБН будет сокращение протромбинового времени через 30-60 минут после введения витамина К.

Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and haemostasis 1999;81:456-61.



Показания для профилактики поздней формы ГрБН:

- Уровень PIVKA II > 3 нг/мл указывает на дефицит витамина К.
- Белки PIVKA II появляются через 4 недели после введения 1 мг витамина К с одинаковой частотой, независимо от способа введения (в/м или внутрь).

Показания для профилактики поздней формы ГрБН обусловлено:

- Процент детей с белками PIVKA II увеличивается на 4 и 12 неделях жизни.
- Разовое в/м или пероральное введение не обеспечивает эффективную профилактику поздней формы ГрБН у детей старше 4-й недели жизни.
- У детей на искусственных смесях белки PIVKA II не обнаруживаются.

Современные взгляды на определение причин позднего дефицита витамина К у новорожденных и детей.

Причины поздней формы ГрБН:

- отсутствие профилактики,
- исключительно грудное вскармливание (идиопатическая форма),
- не диагностированный ранее холестаз (вторичная форма),
- отказ от введения последующих доз витамина К.

Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. Paediatr Child Health 2007;12:401-18.

При обнаружении холестаза рекомендуется вводить лечебные дозы витамина К.

Дефицит витамина К может быть первым признаком нарушения всасывания в кишечнике **при холестазах** с симптомами тяжелого кровотечения.

Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:825-34.

Недоношенные дети с диагностированным **холестазом** требуют введения лечебных доз витамина К: **2-2,5 мг 1-3** раза в неделю перорально (дополнительно **0,5-1 мг в/м** каждые 4 недели) даже при нормальных результатах свертывающей системы.

Czech -Kowalska J, Nowakowska-Rysz M, Latka-Grot J, A D. Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u wcześniaków żywionych enteralnie. *Klinika Ped* 2011;19:219-25.

- Суточное введение **25 мкг** витамина К не предотвращает возникновение кровотечений у детей с холестазом.
- **1 мг** витамина К **в неделю** или введение **2 мг** витамина К **в/м** при рождении эффективно защищают от геморрагической болезни детей с атрезией желчевыводящих путей.
- Новорожденным с холестазом вводят высокие дозы витамина К (**5** или **10 мг**) еженедельно или каждые 3 дня для профилактики кровотечений.

van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics 2008;121:e857-63.

Дефицит витамина К у детей с **муковисцидозом** приводит к частому появлению синяков, нарушений минерализации скелета и остеопорозу.

Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD008482.

У больных **муковисцидозом** появляются отдельные случаи кровотечений, ассоциированные с дефицитом витамина К.

Cottam ST, Connett GJ. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2015;16 Suppl 1:22-4.

Рутинное потребление витамина К в первые месяцы жизни **при муковисцидозе** рекомендуется во многих странах мира.

Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD008482.

Рекомендуемые дозы - от **150-300 мкг/сут** до **10 мг/нед.**

Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis 2010;9:323-9.

Лечение нарушений свертывания крови, вызванных дефицитом витамина К

Эффект от введения витамина К сохраняется в течение нескольких недель.

Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:825-34..

В случае значительных нарушений в системе свертывания крови используют переливание препаратов крови (свежезамороженной плазмы, криопреципитата, **октапласЛГ – улучшенная плазма**).

Эффективный путь введения вит К1

- Длительное сохранение высокой концентрации в крови витамина К1 после в/м введения - результат лучшей биодоступности по сравнению с пероральным способом введения препарата.
Harrington DJ, Clarke P, Card DJ, Mitchell SJ, Shearer MJ. Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis. Pediatr Res 2010;68:508-12
- Введение **1-2 мг** витамина К внутрь не вызывает рост его уровня в крови (концентрация в 100 раз ниже, чем после в/м введения).
- После перорального приема **1 мг** витамина К терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 1 недели.
- Через 2-3 недели уровень витамина К в крови снижается до показателей, выявленных у детей на грудном молоке, что повышает риск возникновения поздней формы ГрБН.

Профилактика развития дефицита вит К у недоношенных новорожденных.

После рождения в/м или пероральное введение вит К в дозе **0,2-0,5 мг** защищает от классической формы ГрБН.

Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K(1)) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. *Nutrients* 2015;7:8308-20.

У новорожденных с ЭНМТ возможно внутривенное введение (эффект витамина К короткий).

Czech-Kowalska J, Dobrzańska A. Profilaktyka krwawienia z niedoboru witaminy K w okresie noworodkowym i niemowlęcym. *Standardy Med* 2007;4:2004-10.

Рекомендованное употребление витамина К для недоношенных детей составляет **8-10 мкг/кг/ сут.**

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 2005:141-72

Однако, эта доза еще обсуждается.

Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K(1)) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. *Nutrients* 2015;7:8308-20.

Важность достаточной информированности родителей в профилактике ГрБН

В школах материнства необходимо уделять внимание вопросам профилактики витамина К дефицитных состояний.

Одноразовая пероральная доза вит К не защищает ребенка от развития поздней формы кровотечения, а отсутствие профилактики увеличивает до 80 раз риск развития кровотечения у новорожденного.

Centers for Disease Control and Prevention C. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis--Tennessee, 2013. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2013;62:901-2.

Важность достаточной информированности родителей в профилактике ГрБН

В случае отказа родителей вводить витамин К, несмотря на подробные объяснения, следует попросить родителей подписать документ, что они получили исчерпывающую информацию, имели возможность задавать вопросы и понимают последствия своего решения.

Этот документ за подписью врача должен быть прикреплен к медицинской документации ребенка.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!