

Профілактика пізніх кровотеч, спричинених дефіцитом вітаміну К, у новонароджених і немовлят



М.М. Чуйко,
д.мед.н., проф. кафедри педіатрії і неонатології ФПДО
Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького

Існує три основних форми віт К –

- К-1 (також відомий як філлохінон або фітонадіоон), рослинне походження;
- К-2 (менахінон), що виробляється кишковою флорою;
- К-3 (менадіон) - синтетична, водорозчинна форма, що використовується для лікування.

Основні причини дефіциту віт К у новонароджених:

Незначне потрапляння до плоду через плаценту,
низький рівень віт К у грудному молоці;
низький рівень бактеріального синтезу кишечника віт К.

У дітей, що харчуються грудним молоком у травному тракті переважають біфідобактерії, які, на відміну від Ентеробактерій, не виробляють вітаміну K_2 .

Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. Blood reviews 2009;23:49-59

У новонароджених, які вигодовуються грудним молоком і на 3-4 добу життя отримують молока менше ніж 100 мл/кг відзначається зниження активності факторів II та VII.

von Kries R, Becker A, Gobel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on a carboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity. Eur J Pediatr 1987;146:123-7.

Уведення 1 мг вітаміну K_1 в/м різко підвищує концентрацію вітаміну K_1 в крові, через 4 годин вона у 20 тисяч разів вища, ніж середнє значення у дітей у цьому віці без введення, після 24 годин – у 5 тисяч разів вище, а на 4-у тижні життя в 50 разів вище.

McNinch AW, Upton C, Samuels M, et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K_1 in neonates. Arch Dis Child 1985;60:814-8



Дані визначення природного дефіциту віт К у новонароджених

- Доступні до визначення концентрації вітаміну К у новонародженого з'являються тільки після 12-ї години життя, а вміст, характерний для дорослого (0,4 нг/мл) досягається лише після 4 доби життя.

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.

- Підвищені концентрації маркеру дефіциту вітаміну К - білків PIVKA II, визначаються у 10-50% здорових новонароджених у пуповинній крові і у 70% здорових новонароджених на 4-5 добу життя, які не отримали профілактичної дози вітаміну К після народження.

Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. Pediatrics 2001;108:1117-22.

Загальноприйняте введення вітаміну К новонародженим у першу добу життя дозволило попереджати розвиток класичної форми ГрХН та зменшити відсоток дітей з пізньою формою хвороби.

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.

Випадки пізньої форми ГрХН зустрічаються досі, прояви небезпечні: внутрішньочерепні кровотечі (50-80% випадків), що становить безпосередню загрозу якості життя і має високу смертність (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

Насторожити увагу лікаря до можливого розвитку ГрХН мають:

заперечення батьків на введення вітаміну К
внутрішньом'язово після народження дитини
(непогодження з вакцинацією або будь-якими
втручаннями).



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

Негативне ставлення до профілактичного введення
вітаміну К пов'язане, насамперед, з незнанням про
загрози, які несе в собі дефіцит вітаміну 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.

Анкетування показують, що 70% батьків не знає, чому
вітамін К вводиться новонародженим.

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

Сучасні дані частоти пізньої форми ГрХН

Наявність випадків пізньої форми ГрХН після введення вітаміну К в/м

в 3 з 6 випадків у Великобританії

1 з 9 у Новій Зеландії,

81 з 120 і 248 з 534 випадків в Туреччині

Ozdemir MA, Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patiroglu 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 виникнення пізньої форми ГрХН у Великобританії, Канаді та Новій Зеландії, де переважає профілактика в/м, складає 0,14 - 1,4 випадків на 100 тис. народжених.

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.

Основним джерелом поступлення вітаміну K₁ до немовлят до віком 3-6 місяців життя вважається грудне молоко.

Низький вміст вітаміну K у грудному молоці матерів недоношених дітей 0,3 мкг/дл. А молоко для недоношених дітей або грудне молоко з підсилювачем постачають достатню кількість вітаміну K. Bolisetty S, Gupta JM, Graham GG, Salonikas C, Naidoo D. Vitamin K in preterm breastmilk with maternal supplementation. Acta Paediatr 1998;87:960-2.

Концентрація вітаміну K у молоці

	Грудне МОЛОКО	Грудне молоко з додаванням вітамінів	Початкове МОЛОКО	Молоко для недоношених дітей
Вітамін K (мкг/100 мл)	0,2-0,3	6,5 (1 саше- 3,1)	4,5-5,5	5,5-6,5

Грудне молоко містить вітаміну K₁ 0,25 мкг/100 мл), у той час як молочні суміші близько 5 мкг/100 мл.

Споживання грудного молока в кількості 150 мл/кг/добу покриває 40% потреби доношеної дитини і бл. 4-8% недоношеного немовляти.

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



Проблеми діагностики пізньої форми ГрХН (n=120):

- підвищення рівня ВТ над кістками черепа – 70%, судоми 49%;
- кровотечі підшкірні і синці – 47%.
- мляве смоктання, порушене засвоєння їжі, блювання – 46%, діарея -34 %;
- Жовтяниця – 11%; блідість – 9 %.
 - 21% з цих дітей отримували наступне лікування до постановки діагнозу:
 - - антибіотики – 21%,
 - - семитикон – 3%,
 - - парацетамол – 4 %.

[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](#).

Наслідки пізньої ГрХ у немовлят (n=120):

- ВЧК – 88 (73%);
- Субдуральна гематома – 34 (28%);
- Паренхіматозні ВЧК 28 (23%);
- Субарахноїдальний крововилив - 17 (14%);
- ВШК - 9 (8 %);
- Поєднані паренхіматозні ВЧК + субдуральні + ВШК – 14 (12%).
- Показник летальності становив – 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](#).

Прояви пізнього дефіциту вітаміну К у турецькій когорті немовлят

(n=534) 178 дівчатка, 356 – хлопчики.

486 (91%) виключно грудне вигодовування.

Геморагічний синдром (локалізація):

ВЧК 414 (77,4%), кровотечі з травного тракту 33 (6,2%), пупкова ранка 33 (6,2%) - **клінічно «німий» прояв – 35 (6,6%)**.

Етіологія 399 (**74,7%**) – **ідіопатичний дефіцит вітаміну К**; 135 (25,3%) – вторинні причини.

в/м введення віт К 248 (46,4%)

Не вводили віт К - 228 (42,7%)

Не було відомо про введення віт К - 58 (10,9%).

Летальність 111 (20,8%).

Неврологічні ускладнення (епілепсія, психомоторна загальмованість) - 257 (48.1 %) .

Повне одужання – 166 (31,1%).

[Childs Nerv Syst.](#) 2014 Aug;30(8):1375-82. doi: 10.1007/s00381-014-2419-2. Epub 2014 Apr 22.

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.

[Unal E](#)¹, [Ozsoylu S](#), [Bayram A](#), [Ozdemir MA](#), [Yilmaz E](#), [Canpolat M](#), [Tumturk A](#), [Per H](#).

Патофізіологічні складові розвитку пізньої геморагічної хвороби новонароджених

- **Вторинні порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів або порушення карбоксилювання залишків глутамінової кислоти поліпептидних попередників плазмових факторів згортання призводить до порушення продукування факторів II, VII, IX, X або їх якісних дефектів внаслідок захворювань печінки (гепатит, атрезія жовчних ходів і т.п.), тривалого парентерального харчування або синдрому мальабсорбції.**

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 ГрХН. Підтвердженням діагнозу ГрХН буде скорочення протромбінового часу приблизно через 30-60 хвилин після внутрішньовенного введення вітаміну 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 199

Підвищення рівня гамма-карбокситромбіну (DCP) найбільш чутливий маркер дефіциту вітаміну К.



Необхідність профілактики пізньої форми ГрХН:

PIVKA II, що оцінюється методом ELISA (PIVKA II >3 нг/мл вказує на дефіцит вітаміну К.

Рівень PIVKA-II функціональний маркер коагуляції.

- білки PIVKA II з'являються через 4 тижні після введення 1 мг вітаміну К з однаковою частотою, незалежно від способу введення (в/м або внутрішньо).
- Відсоток дітей з білками PIVKA збільшується з віком в 4 і 12. тижнів життя.
- У той час як у дітей, яких годують штучними сумішами, білки PIVKA не виявляють.
- Тобто, разове в/м або пероральне введення не забезпечує ефективну профілактику пізньої форми ГрХН у дітей старших 4-го тижня життя.

Сучасні погляди на визначення причин пізнього дефіциту вітаміну К у новонароджених і немовлят.

Пізня форма ГрХН - результат відсутності профілактики, виключно грудне вигодовування (ідіопатична форма), нерозпізнаного раніше холестазу (вторинна форма), відмови від введення наступних доз вітаміну К.

Визначення концентрації білірубіну з поділом на фракції має бути зроблено всім новонародженим, у яких жовтяниця зберігається за межами 3 тижнів життя, або раніше, якщо відмічається холестатичний відтінок шкіри, дитина має дуже світлий або знебарвлений кал, темну сечу, а також у разі гепатоспленомегалії.

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 виявленні холестазу рекомендується вводити лікувальні дози вітаміну К .

У неонатальний період холестаз виникає з частотою 1 на 2500 пологів.

Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. Ital J Pediatr 2015;41:69

Причини хронічного холестазу новонароджених і немовлят - атрезія жовчовивідних шляхів, генетична схильність до метаболічних розладів (наприклад, дефіцит алафа-1 антитрипсину, прогресуючий родинний внутрішньопечінковий холестаз, галактоземія, тирозинемія) та розлади розвитку (в т.ч. синдром Alagille) та вроджені інфекції (у тому числі TORCH), інфекції сечовивідної системи можуть призвести до холестазу.

У випадках гемолізу на 2 тижні життя може збільшуватися концентрація прямого білірубіну.

У новонароджених, які народилися передчасно, найбільш поширеною причиною холестазу є тривале парентальне живлення.

Холестаз присутній якщо концентрація прямого білірубіну $>17,1$ мкмоль/л, якщо концентрація загального білірубіну складає $\leq 85,5$ мкмоль/л або концентрація прямого білірубіну перевищує 20 % загального білірубіну при загальній концентрації $> 85,5$ мкмоль/л.

De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. Eur J Pediatr 2011;170:279-84.

При хронічному холестазі збільшення концентрації прямого білірубіну перевищує $34,2$ мкмоль/л



Дефіцит вітаміну К може бути першою ознакою порушення всмоктування при холестазі із симптомами тяжкої кровотечі.

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.

- Добове уведення **25 мкг** вітаміну К **не запобігає** виникненню дефіциту цього вітаміну у дітей з холестазом.
- **1 мг** вітаміну К в тиждень або введення **2 мг** вітаміну К внутрішньом'язово при народженні, ефективно захищають від геморагічної хвороби у дітей з атрезією жовчовивідних шляхів.
- Новонародженим з холестазом вводять високі дози (**5 або 10 мг**) щотижня або кожні 3 дні для профілактики кровотеч.

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.

Недоношені діти з діагностованим холестазом потребують введення лікувальних доз вітаміну К: **2-2,5 мг** 1-3 рази в тиждень внутрішньо (додатково **0,5-1 мг** в/м орієнтовно кожні 4-х тижні) навіть при нормальних результатах системи згортання.

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.

Дефіцит вітаміну К у дітей з муковісцидозом призводить до частої появи синців і виникнення кровотеч, порушень мінералізації скелета і остеопорозу.

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

У хворих на муковісцидоз - незважаючи на післяпологовий профілактичний запас вітаміну К, з'являються окремі випадки кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну 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.

Рутинне споживання вітаміну К в перші місяці життя при муковісцидозі рекомендується у багатьох країнах світу.

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

Рекомендовані дози різноманітні, найчастіше від **150-300 мкг/добу до 10 мг/тиждень**.

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.

Рекомендована початкова доза для немовлят з діагнозом муковісцидоз - **250-500** мкг/добу, Середні і високі дози від представленої застосовують у дітей після 3-х років.

Подальше застосування залежатиме від результатів досліджень, моніторингу ресурсів вітаміну К в організмі.



Сучані рекомендації з профілактики дефіциту вітаміну у новонароджених

Американська академія педіатрії (AAP)

Канадське педіатричне товариство / коледж сімейних лікарів Канади

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)

Згідно з рекомендаціями AAP, всім новонародженим необхідно віт К вводити внутрішньом'язово в дозі від **0,5 до 1 мг** віт. К протягом 6 годин після народження.

Рекомендації Канадського комітету педіатрії / Колегії сімейних лікарів Канади узгоджуються з рекомендацією AAP щодо введення в/м вітаміну К упродовж перших 6 годин після народження, в дозі **0,5 мг** якщо маса тіла дитини при народженні **менше 1500 г** та **1 мг** при масі тіла при народженні, що **перевищує 1500 г**.

ВООЗ рекомендує **1 мг** вітаміну К внутрішньом'язово у перші 6 годин життя для всіх новонароджених. [35]

Яка доза віт К₁ вважається ефективною для профілактики ГрХН? (1)

Після в/м введення 0,5 мг вітаміну К новонародженим, між 30 і 90 д.ж. спостерігається поступове збільшення білка PIVKA II, що є найбільш чутливим маркером дефіциту вітаміну К.

У дітей, які отримували додатково вітамін К у дозі 25 мкг/добу від 30 д.ж. концентрація PIVKA II залишається стабільною.

- **Подальше додавання вітаміну К після в/м введення 1,0-0,5 мг в перші год життя в дозі більшій, ніж 25 мкг/г необхідне.**

Dituri F, Buonocore G, Pietravalle A, et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2012;25:1660-3.

Відомі результати досліджень у пацієнтів, які отримували 25 мкг/добу (після післяпологового введення 1 мг в/м або перорально) не спостерігалось PIVKA II до 3 м.ж.

Cornelissen EA, Kollee LA, van Lith TG, Motohara K, Monnens LA. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K₁ to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:301-5.

Звичайно, 25 мкг/р не є достатньою кількістю для новонароджених з невиявленим холестазом, що підтверджує аналіз реєстру випадків кровотеч, обумовлених дефіцитом віт К в Голландії, де вітамін К застосовується за схемою 1мг перорально + 25 мкг/д перорально до третього місяця життя.

Яка доза віт К1 вважається ефективною для профілактики ГрХН? (2)

В Європі діють різні схеми, що враховують місцеві умови (Нідерланди:

1мг перорально + 150 мкг/д (раніше 25 мкг/д),

Італія: 0,5 мг в/м або 2 мг перорально + 25 мкг/д,

Данія 2мг перорально + 1мг/тиждень до 3 м.ж.,

Швейцарія/Німеччина, 3х2мг перорально, Франція 2мг перорально /тиждень до 6 м. ж.)^{6,52-56}

- Данська схема найбільш ефективна для запобігання пізніх форм захворювання - 78% дітей отримали 2 мг вітаміну К перорально, а 22% 1 мг в/м (групи ризику).

Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Acta Paediatr 2003;92:802

У 1992-2000 роках не зафіксовано жодного випадку пізньої форми VKDB у Данії.

- Подальша профілактика включала введення 1мг вітаміну К щотижнево усім дітям, яких годують грудним молоком. Доза вітаміну К у цій схемі в перерахунку на добу становить 150 мкг.

Незважаючи на спочатку дуже високу ефективність голландської схеми до 2011 року (1 мг перорально + 25 мкг/г) , подальші дослідження показали значну меншу ефективність (1,1-2,1-3,2 випадків VKDB / 100 тис. новонароджених).

Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. Eur J Pediatr 2008;167:165-9

Який шлях уведення віт К1 найбільш ефективний?

Тривале збереження високої концентрації в крові вітаміну К1 після в/м введення — результат підвищення біодоступності порівняно з пероральним способом введення препарату, а також ефект "депо" (повільне вивільнення ліпофільного вітаміну К з м'яза, повільне виведення метаболітів вітаміну К з сечі після в/м введення).

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

Уведення 1-2 мг вітаміну К перорально не викликає стрімкого зростання його концентрації в крові (концентрація в 100 разів нижче, ніж після в/м введення).

Після перорального прийому 1 мг вітаміну К, задовільні концентрації вітаміну К в крові (порівняно з виявленими у дітей, яких годують сумішами) зберігається тільки протягом 1 тижня.

Через 2-3 тижні концентрації вітаміну К в крові знижується до показників, виявлених у дітей, яких годують грудним молоком, що не буде захищати дитину від виникнення пізньої форми ГрХН.

Профілактика розвитку дефіциту віт К у недоношених новонароджених.

Після народження внутрішньом'язово або перорально віт К в дозі **0,2-0,5 мг** захищає від класичної форми ГрХН.

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 новонароджених з ЕММТ бажано застосовувати внутрішньовенне введення. Однак, при довенному введенні ефект дії вітаміну К є коротким ($T_{0,5}=24$ години).

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

У даний час рекомендоване споживання вітаміну К для недоношених дітей становить **8-10 мкг/кг/добу**.

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

Однак ця величина була визначена довільно, і вона ще обговорюється.

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.

Оптимальна доза вітаміну К для дітей, які знаходяться на повному парентеральному харчуванні залишається відкритим запитанням.

Діти, які знаходяться на повному парентеральному харчуванні отримують завищену добову дозу віт К.

Повне парентеральне харчування (TPN-total parenteral nutrition) складає до 80% загального обсягу введення вітаміну К у недоношених дітей, народжених до 28 тиж гестації, протягом перших двох тижнів життя.

Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. Pediatrics 2001;108:1117-22.

Вітамін К міститься в препаратах вітамінів, розчинних у жирах (Vitalipid: 1мл =20 мкг), а також в жирових емульсіях на основі соєвої олії (20% Intralipid: 10 мл= прибіл. 6 мкг). У той час як в жирових емульсіях з низьким вмістом соєвого масла (Clinoleic, СМОФЛІПІД) вміст віт К точний.

Грунтуючись на рекомендованій дозі Vitalipidu (4 мл/кг/д = 80 мкг/кг/добу), недоношені діти, яких годують парентально, **отримують в 10 разів вищу дозу вітаміну К, ніж рекомендована.**

Для недоношених дітей з гестаційним віком <32 тиж для профілактики дефіциту віт К слід розглянути можливість застосування більш низьких доз вітаміну К: 0,2-0,3 мг.

Небезпека передозування віт К у дітей, які народились передчасно

Детальний аналіз введення вітаміну К у недоношених дітей < 32 тиж, які отримали вітамін К при народженні (0,5 мг в/м; 0,2 мг в/м; 0,2 мг внутрішньовенно) вказує на те, що в кожній групі середнє добове введення в 3-4 рази перевищує рекомендоване споживання.

ТРН забезпечує близько 50% запасу у дітей, які отримували 0,5 мг вітаміну К і бл. 70% дітей , які отримали 0,2 мг.

Необхідно переглянути кількісний склад препаратів вітамінів, розчинних у жирах.

У дітей, які не вимагали повного парентерального харчування, основним джерелом вітаміну К була профілактична доза після народження.

У групі недоношених, яка при народженні отримала 0,5 мг, добова доза була в 2 рази більшою.

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.

Лікування порушень згортання крові, викликаних дефіцитом вітаміну К

Симптоматичний дефіцит вітаміну К у новонароджених і грудних дітей, лікується внутрішньовенним введенням вітаміну К у дозі **1-2** мг.

Вітамін К, який ввели внутрішньовенно, діє дуже швидко, однак коротко (період напіввиведення $T_{0,5} \approx 24$ години). Швидко виводяться метаболіти вітаміну К з сечею. 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.

Рекомендовано через кілька годин після внутрішньовенного повторне введення дози.

Низька придатність довенної форми віт К у профілактиці дефіциту віт К, особливо коли не було повторного введення дози вітаміну К.

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.

Ефект від внутрішньом'язового введення вітаміну К, зберігається протягом кількох тижнів. Повторну дозу рекомендується через 2 тижні 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..

У разі значних порушень в системі зсідання крові, що супроводжується подовженням АПТЧ або низькою концентрацією фібриногену використовують переливання препаратів крові (свіжозамороженої плазми, кріопреципітату).

Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.

[J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63\(1\):123-9](#) (ISSN: 1536-4801)

Mihatsch WA; Braegger C; Bronsky J; Campoy C; Domellöf M; Fewtrell M; Mis NF; Hojsak I; Hulst J; Indrio F; Lapillonne A; Mlgaard C; Embleton N; van Goudoever J; **(1)**

Мета цього положення - визначити стан, описати поширеність, обговорити поточну практику профілактики та результати, а також надавати рекомендації щодо профілактики дефіциту віт К у здорових новонароджених та немовлят.

Всі новонароджені повинні отримувати профілактичну дозу вітаміну К.

Дата, доза та спосіб введення необхідно задокументувати.

Відмова батьків від профілактичного введення вітаміну К після надання адекватної інформації повинна бути записана, особливо через ризик впливу на розвиток ГрХН через несвоєчасне уведення.

Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63(1):123-9 (ISSN: 1536-4801)

Mihatsch WA; Braegger C; Bronsky J; Campoy C; Domellöf M; Fewtrell M; Mis NF; Hojsak I; Hulst J; Indrio F; Lapillonne A; Mlgaard C; Embleton N; van

Goudoever J; **(2)**

Здорові новонароджені діти повинні отримувати 1 мг вітаміну K1 шляхом внутрішньом'язового введення під час народження; або 3 × 2 мг вітаміну K1 перорально при народженні, через 4-6 днів та 4-6 тижнів; або 2 мг вітаміну K1 перорально при народженні та щотижневу дозу 1 мг внутрішньо протягом 3 місяців.

Внутрішньом'язове застосування віт К є бажаним шляхом введення для досягнення ефективності та надійності введення.

Ефективність внутрішнього віт К застосування залежить від дотримання протоколу, і може відрізнятися залежно від кількості населення та медичних установ.

Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63(1):123-9 (ISSN: 1536-4801)

Mihatsch WA; Braegger C; Bronsky J; Campoy C; Domellöf M; Fewtrell M; Mis NF; Hojsak I; Hulst J; Indrio F; Lapillonne A; Mlgaard C; Embleton N; van Goudoever J; **(3)**

Якщо немовля блює протягом 1 години після введення віт К, повторення пероральної дози може бути доцільним.

Оральний шлях не підходить для недоношених новонароджених та новонароджених, які мають холестаз або порушене всмоктування кишечника, або погану переносимість орального вітаміну К₁, або тим, чиї матері приймають ліки, які перешкоджають обміну вітаміну К.

Батьки, які отримують пренатальну освіту про важливість профілактики дефіциту вітаміну К у новонароджених, можуть бути більше прихильними до згоди на втручання по уведенню віт К.

Всі новонароджені після народження повинні отримати вітамін К!

Доношені новонароджені	1 мг в/м або 2 мг перорально, у разі відсутності згоди батьків на в/м введення або у разі наявності протипоказань для в/м введення (гемофілія)
Недоношені новонароджені	0,5 мг в/м (діти з масою тіла < 750 г можливе внутрішньовенне введення)

Доношені немовлята	150 мкг/д від 3-го тижня до кінця 3-го місяця життя
Недоношені немовлята	
(≥ 34 тижня вагітності)	
Недоношені немовлята	25 мкг/д від 3-го тижня до кінця 3-го місяця життя
(< 34 тижня вагітності)	

Подальше пероральне введення новонародженим та немовлятам, яких годують грудним молоком *

- Діти, яких годують у змішаний спосіб або грудним молоком з підсилювачем грудного молока (< 1 саше/50мл) вимагають додатку, як і діти, яких годують виключно грудним молоком.
- Діти, яких годують модифікованим молоком або грудним молоком з підсилювачем (1 саше)

Важливість достатньої інформованості батьків у профілактиці ГрХН

Уведення в програму освіти вагітних жінок тематики, що стосується профілактики дефіциту вітаміну К й підкреслення ролі батьків у здійсненні профілактики розвитку ГрХН і пояснення серйозних наслідків дефіциту вітаміну К, повинно сприятливо вплинути на дотримання рекомендацій батьками або опікунами дитини.

Одноразова пероральна доза віт К не захищає дитину від розвитку пізньої форми кровотечі, а відсутність профілактики збільшує до 80 разів ризик розвитку кровотечі у новонародженого.

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.

У разі відмови батьків вводити вітамін К, незважаючи на докладні пояснення, слід попросити батьків підписати документ, що вони отримали вичерпну інформацію, мали можливість задавати питання і розуміють наслідки свого рішення.

Цей документ за підписом лікаря, що присутній при роз'яснювальній розмові, повинен бути прикріплений до медичної документації дитини.

За результатами дослідження Health Research Nurse більш високий споживання в харчовому раціоні віт К, пов'язано з суттєвим зниженням ризику переломів стегна у дорослих.

У Японії великі пероральні дози віт К (45 мг / добу) призначаються для профілактики остеопорозу і не асоціюються з побічними ефектами.

[Martin J. Shearer, Xueyan Fu, Sarah L. Booth. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirement: Current Concept and Future Research. Advances in Nutrition. 2012. 3:182-195.]

Дякую за увагу!

