

Vitamin K Deficiency Bleeding

Updated: Dec 13, 2017

Author: Dharmendra J Nimavat, MD, FAAP; Chief Editor: Santina A Zanelli, MD

Кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну К у новонароджених і немовлят

Історична довідка

Раніше термін "геморагічна хвороба новонародженого" використовувався для опису геморагічних порушень у новонароджених, пов'язаних із травматичним пошкодженням або гемофілією. [1] В подальшому до кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К був прийнятий діагностичний термін "кровотечі асоційовані з дефіцитом вітаміну К" (ВКАК), оскільки дефіцит вітаміну К не є єдиною причиною геморагічних розладів у недоношених та доношених немовлят. [2]

Вітамін К являє собою групу ліпофільних і гідрофобних вітамінів.

Час виникнення кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К лежить в основі класифікації ВКАК, це обговорюється нижче. [3]

Ранній дефіцит вітаміну К у крові у новонародженого проявляється кровотечею, зазвичай, протягом перших 24 годин після народження. Характерний для дітей, народжених матерями, які отримують антиконвульсанти (наприклад, фенітоїн, барбітурати, карбамазепін) або протитуберкульозні препарати (наприклад, рифампіцин, ізоніазид). Кровотечі, асоційовані з раннім дефіцитом вітаміну К можуть призвести до серйозних геморагічних ускладнень. Механізми, за допомогою яких антиконвульсивні та протитуберкульозні препарати викликають кровоточивість дефіциту вітаміну К у новонароджених, не є чітко зрозумілими, але результати досліджень показують, що ці порушення є наслідком дефіциту вітаміну К і їх можна запобігти шляхом введення вітаміну К до матері протягом останніх 2-4 тижнів вагітності. Якщо в зазначених випадках вітамін К уводити після народження, то можна не запобігти кровотечі, асоційованій з раннім дефіцитом вітаміну К, особливо якщо вагітна не отримувала вітамін К. До геморагій у новонародженого може призводити прийом багатьох інших препаратів матерями та / або вплив токсинів під час вагітності, наприклад, антагоністів вітаміну К: варфарин, фенпрокумон). [3].

Кровотечі у новонародженого, асоційовані з класичним раннім дефіцитом вітаміну К.

Класична дефіцитна кровоточивість, асоційована з вітаміном К, як правило, спостерігається через 24 години після народження, але може з'явитись і наприкінці першого тижня життя. Частіше класичний варіант кровотеч у новонароджених,

асоційованих з дефіцитом вітаміну К спостерігається з другого дня життя до кінця першого тижня; однак, кровотеча може з'явитися протягом першого місяця. Зустрічаються випадки, коли прояви раннього дефіциту вітаміну К накладається на кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К. Зазвичай класичний варіант кровотеч у новонароджених, асоційованих з раннім дефіцитом вітаміну К спостерігається у дітей, які не отримували вітамін К при народженні профілактично з частотою від 0,25 до 1,7 випадків на 100 новонароджених. Немовлята з геморагічними проявами раннього дефіциту вітаміну К народжуються хворими і/або починають вигодовуватись ентерально із запізненням. Кровотеча, зазвичай, виникає в пупці, шлунково-кишковому тракті (мелена), шкірі, носі, хірургічних ділянках (обрізання) і, рідко, у мозку. [3].

Прояви пізнього дефіциту вітаміну К у новонародженого

Пізній дефіцит вітаміну К у немовлят спостерігається у віці від 2 до 12 тижнів; однак його прояви у вигляді геморагічного синдрому можна побачити й у 6 місячному віці. Кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К найчастіше зустрічаються у грудних дітей, які не отримували профілактичну дозу вітаміну К при народженні. Відомо, що вміст вітаміну К у зрілому жіночому молоці низький, його кількість коливається у межах 1-4 мкг / л. Розвитку пізньому дефіциту вітаміну К сприяють промислові забруднюючі речовини у грудному молоці. На відміну від раннього дефіциту вітаміну К, у більше ніж половини немовлят з пізнім дефіцитом вітаміну К раптово виникають внутрішньочерепні крововиливи. [3].

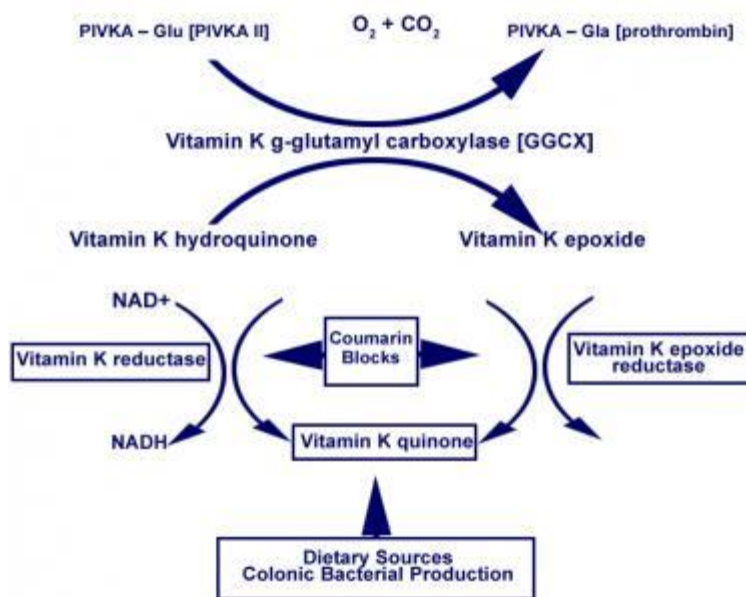
Форми вітаміну К

Відомі наступні три форми вітаміну К:

- К1: Фітоменадіон - переважно знаходиться в зелених листових овочах, рослинних оліях та молочних продуктах. Вітамін К, призначений новонародженим як профілактичний агент, є водним колоїдним розчином вітаміну К1.
- К2: Менахінон синтезується кишковою флорою.
- К3: Менадіон є синтетичною водорозчинною формою, яка більше не використовується у медицині через її здатність спричиняти гемолітичну анемію.

Вітамін К - важливий кофактор ферментативної активності γ -глутамілкарбоксилази, який каталізує γ -карбоксилування специфічних залишків глутамінової кислоти в підкласі білків. [4] Ці вітамін К-залежні білки відомі як Gla-білки; роль білків Gla не повністю зрозуміла. [5] Метаболічний цикл вітаміну К представлений нижче.

Рис.1 Метаболічний цикл Вітамін К. CO_2 = вуглекислий газ; NAD^+ = окислений нікотинамід аденіндинуклеотид; NADH = зменшений нікотинамід аденіндинуклеотид; O_2 = кисень; і PIVKA = білок, індукований відсутністю вітаміну К.



Активність факторів коагуляції II, VII, IX та X, а також інших Gla-білків (наприклад, протеїн С, протеїн S, протеїн Z) також залежать від рівня вітаміну К. Дефіцит вітаміну К викликає аномальний рівень протромбіну; таким чином, протромбін не ефективно бере участь у формуванні згустків крові. Як зазначено вище, вітамін К піддається посттрансляційному карбоксилюванню залишків глутамінової кислоти на аміно-кінцевій частині вітамін К-залежних білків.

При дефіциті вітаміну К утворюються декарбоксилювані білки, функціонально дефектні, оскільки вони не можуть зв'язувати кальцій та фосфоліпід. Ці дефективні коагуляційні фактори називаються білками, індукованими відсутністю вітаміну К (PIVKA). PIVKA-II - це декарбоксилюваний протромбін. [6].

Коротка довідка використання вітаміну К у медицині.

У 1894 році Чарльз Таунсенд описав локалізовану кровотечу, яка спостерігалась через 1-5 днів після народження у пацієнтів з неklasичною гемофілією. [4, 7, 8] Термін "вітамін К" походить з німецької коагуляційний-вітамін. [4] Генрік Дам і Едвард Доісі отримали Нобелівську премію 1943 року за відкриття властивостей вітаміну К. Подальші дослідження принесли значний внесок у сучасні відомості про вітамін К та його зв'язок з коагуляційними факторами, а саме вітаміном К-залежними факторами згортання VII, IX і X. [9] Кларк і Ширер написали коротку, але відмінну історію кровотечі дефіциту вітаміну К у новонароджених, включаючи обговорення наступних проблем[10]:

- Відкриття медичної науки та доповнення інформації про значення дефіциту вітаміну К у виникненні кровотечі.
- Історичні проблеми, пов'язані з токсикологією, пов'язані з підготовкою вітаміну К для застосування у новонароджених.
- Необгрунтоване припущення, що попередні препарати вітаміну К (препарати, що містять фенол) були пов'язані з розвитком раку або лейкемії в подальшому житті.
- Проблеми з введенням вітаміну К у дітей з холестазом.

- Використання пероральних препаратів вітаміну К для запобігання кровотечі дефіциту вітаміну К у новонароджених та подальшого кровотечі з дефіцитом вітаміну К.
- Введення великої дози, порівняно з фізіологічною потребою вітаміну К внутрішньом'язово (ВМ) у немовлят з дуже малою масою тіла при народженні (вплив на печінку)
- Вимірювання антагоніста вітаміну К II (ПІВКА-II) для забезпечення раннього виявлення дефіциту вітаміну К (тобто некарбоксілований або аномальний коагуляційний фактор II виділяється в кров до зміни протромбінового часу [ПЧ]).
- Повторне виникнення серйозних кровотеч у немовлят, асоційованих з вітаміном К, пов'язаних з відмовою батьків від профілактичного уведення вітаміну К відразу після народження.

Патофізіологія

Новонароджені мають підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну К і значних кровотеч, асоційованих з впливом вітаміну К на коагуляційні процеси. Трансплацентарний перенос вітаміну К дуже обмежений під час вагітності, як і зберігання вітаміну К у неонатальній печінці, що робить новонароджену дитину унікально уразливою для розвитку геморагічних розладів у випадках відсутності застосування екзогенного вітаміну К відразу після народження.

Етіологія

Виділяють різні причини дефіциту вітаміну К у новонароджених (див. Патофізіологія). Лікарські препарати, що приймає матір під час вагітності, які перешкоджають зберігання або порушують функції вітаміну К (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, барбітурати, деякі цефалоспори, рифампіцин, ізоніазид, варфарин або варфаринові препарати) призводять до недостатності вітаміну К в крові новонародженого. Окрім виключно грудного вигодовування розвитку дефіциту вітаміну К, що проявляється кровотечами сприяють:

- Діарея
- Гепатит
- Муковісцидоз
- Целіакія
- Дефіцит Альфа1-антитрипсину
- Синдром короткої кишки
- Бактеріальні інфекції кишечника
- Хронічний вплив антибіотиків широкого спектру дії

Після того, як кишечник новонародженого колонізується бактеріальною флорою, мікробний синтез вітаміну К призводить до меншого ризику інфекційної кровотечі, асоційованої з дефіцитом вітаміну К (КАДК). [11] Кишкове мікроорганічне джерело вітаміну К, має особливе значення, якщо зовнішнє дієтичне постачання філлохінону (вітамін К1) обмежене. [12]

Найбільш поширеними ділянками крововиливу або кровотечі є пупок, слизові оболонки, шлунково-кишковий тракт, ділянка обрізання та місця веніпункції. Гематоми часто локалізуються в місцях травми (великі кефалогематоми, підшкірні гематоми голови, пов'язані з інструментальною допомогою в пологах (вакуум екстрактор, щипці) і рідко, внутрішньочерепні крововиливи). Неонатальна смертність та тривала неврологічна захворюваність є серйозними наслідками кровотеч, асоційованих з недостатністю вітаміну К.

Плацентарне транспортування вітаміну К дуже обмежене, [13] і рівень філохону в пуповинній крові дуже низький. [14] Кишковий тракт новонародженої дитини є відносно стерильним. Колонізація бактеріями, які беруть участь у синтезі вітаміну К₂ (менахінон) займає деякий час. Найбільш поширеними бактеріями, що населяють кишковий тракт людини вважаються *Bacteroides* один із штамів яких *B. fragilis*, синтезують вітамін К. *Bacteroides* більш значущі в синтезі вітаміну К у кишечнику, ніж *Escherichia coli*. [15]

Як зазначалося раніше, грудне молоко є недостатнім джерелом вітаміну К (рівень вітаміну К у грудному молоці становить 1-4 мкг / л). Рекомендована харчова доза споживання вітаміну К дорівнює 1мкг / кг / добу. [16]. Кишечник немовлят, які годуються виключно грудним молоком колонізують переважно лактобацили, які не синтезують вітамін К; таким чином, зменшення синтезу менахінону підвищує ризик розвитку у немовлят КАДК, якщо до грудного молока не додавати вітамін К. У грудних дітей, що вигодовуються адаптованою сумішшю спостерігаються вищі концентрації фекального вітаміну К₁ внаслідок збагачення сумішей вітаміном К, а також значних кількостей фекального менахінону, що характеризує мікрофлора кишечника [17].

У недоношених новонароджених, які отримують повне парентеральне харчування (ППХ), немає таких ризиків КАДК, оскільки вони отримують вітамін К з мультівітамінною добавкою, що входить до складу ППХ. Проте особливу увагу потрібно приділяти дітям з дуже малою масою тіла, у яких бактеріальна флора кишкового тракту змінюється під впливом кількох курсів антимікробних препаратів широкого спектра. Як тільки недоношені діти відлучаються від ППХ і годуються вони виключно грудним молоком, то у цих дітей виникає ризик розвитку дефіциту вітаміну К.

Епідеміологія

Дані Сполучених Штатів

У Сполучених Штатах планове внутрішньом'язове (ВМ) введення вітаміну К відразу після народження призвело до зниження частоти КАДК, які вважаються рідкісними випадками. Частота КАДК коливається від 0,25% до 1,7% у перші тижні життя у немовлят, які не отримали профілактику дефіциту вітаміну К. Ризик таких кровотеч становить 1700 на 100 000 новонароджених (1 з 59), якщо вітамін К не вводився; якщо вітамін К вводили ВМ, ризик КАДК знижується до 1 на 100 000 новонароджених. [18] Кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К (через 2-12 тижнів після народження) зменшуються або запобігаються парентеральним введенням вітаміну К після народження.

Міжнародні дані

Коливання частоти кровотеч, асоційованих з розвитком пізнього дефіциту вітаміну К у країнах за межами Сполучених Штатів залежить від профілактики, ефективності профілактичних програм, частоти грудного вигодовування та вмісту вітаміну К у сумішах для харчування немовлят.

Частота кровотеч, асоційованих з пізнім дефіцитом вітаміну К знизилась з 4.4-7.2 випадків на 100 000 новонароджених до 1,4-6,4 випадків на 100 000 новонароджених за даними звітів Азії та Європи після проведення профілактичних заходів. [19, 20, 21] Бажання зменшити довгострокову захворюваність та смертність, пов'язану з КАДК призвело до зростання зацікавленості до необхідності профілактики кровотеч, асоційованих з пізнім дефіцитом вітаміну К в Індії та Китаї, а також в інших країнах з великим тягарем смертності новонароджених. [22].

Расова, гендерна та вікова демографічна ситуація

Ніякої расової схильності до розвитку дефіциту вітаміну К не відзначено, однак частота і тривалість грудного вигодовування може призвести до очевидних расових нерівностей недостатнього рівня вітаміну К. Стать не має значення у розвитку дефіциту вітаміну К. Насамперед, КАДК виникають у новонароджених, кровотечі можуть виникнути за межами неонатального періоду, особливо у випадках короткої кишки, патологічної бактеріальної колонізації, мати генетичні передумови.

Прогноз

Прогноз визначається об'ємом крововтрати, локалізацією кровотечі та гестаційним віком новонародженого. Наслідки можуть варіювати від легких до серйозних ускладнень, і навіть може настати смерть.

За відсутності внутрішньочерепної кровотечі прогноз КАДК для здорового новонародженого відмінний. Прогноз після внутрішньочерепного крововиливу залежить від ступеня і розташування крововиливу. Довготривалі наслідки внутрішньочерепної кровотечі можуть включати моторний та інтелектуальний дефіцит.

Ускладнення

Внутрішньочерепний крововилив є основним серйозним ускладненням КАДК. Внутрішньочерепні крововиливи нехарактерні для класичної форми КАДК, натомість при пізньому дефіциті вітаміну К ВЧК можуть виникати з частотою 50%. ВЧК є причиною практично всіх смертних випадків, асоційованих з пізнім дефіцитом вітаміну К. Проявом пізнього дефіциту вітаміну К можуть бути крововиливи у печінку або наднирники [23]. До ускладнень, які виникають після внутрішньовенного введення вітаміну К відносять анафілактоїдні реакції, гіпер білірубінемію або гемолітичну анемію після високих доз вітаміну К, а також гематоми на місці ін'єкції, якщо вітамін К призначають внутрішньом'язово.

Освіта пацієнтів

В епоху Інтернету та соціальних мереж доступна широка інформація щодо КАДК, але така інформація може бути не точною, не рецензованою та науково не обґрунтованою.

Дуже доцільно, щоб клініцисти розглядали це питання під час візитів в антенатальний період. Забезпечуючи батькам фактичну інформацію та поінформованість, з метою погодження на профілактику кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К. [18, 24, 25].

Для надання інформації про важливість профілактики кровотеч, асоційованих з дефіцитом вітаміну К можуть бути корисні ресурси різних урядів та освітніх організацій:

- Американська академія педіатричної політики щодо вітаміну К (2003 р., Остання - на грудень 2017 р.).
- Публікація уряду Австралії про вітамін К (2010 р., Остання - на грудень 2017 р.).
- Заява канадського педіатричного товариства щодо вітаміну К (1997 р., Підтверджена 2016 р.).
- Європейське товариство педіатричного гастроентерологічного дослідження "Гепатологія та харчування" (2016).
- Рекомендації щодо профілактики вітаміну К із Стенфордського університету (2006 р., Останнє - на грудень 2017 р.).

Анамнез та об'єктивний медичний огляд

Анамнез

Материнський анамнез надзвичайно важливий у діагностиці КАДК серед новонароджених та немовлят, особливу увагу слід звертати на ліки, що застосовуються під час вагітності, наявність таких захворювань, як синдром короткої кишки та особливості харчування під час вагітності.

Важливими є уважне спостереження під час вагітності та ретельна медична оцінка новонародженого після пологів.

Медичний огляд

Більшість новонароджених під час обстеження мають не порушений стан здоров'я, навіть якщо спостерігається рання кровотеча; однак, внутрішньочерепні крововиливи можуть виникнути під час процесу пологів і можуть призвести до серйозних ускладнень. Ознаки внутрішньочерепної кровотечі включає апное з судомним синдромом або без нього та розвитком шоку.

Крововиливи у внутрішні органи, відмінні за проявами від геморагій у головний мозок (наприклад, печінку, наднирники) і можуть бути складними для виявлення; однак, якщо їх підозрюють, проводиться ретельний фізичний моніторинг та серійне інструментальне обстеження після пологів.

Кровотечі з м'яких тканин легше розпізнавати, але послідовні вимірювання об'єму кровотечі у м'які тканини або м'язи обов'язкові.

Діагностичний розгляд. Важливі та особливі міркування

Більшість лікарень, які надають допомогу новонародженим включають рутинне введення вітаміну К. Лікарняна карта призначень новонародженого повинна мати своє місце у документації із зазначенням дози вітаміну К шляху введення.

Неуведення вітаміну К при народженні та поява у подальші години життя кровотечі несе за собою юридичну відповідальність для лікарів та лікарень.

Якщо батьки відмовляються від профілактичного введення вітаміну К, письмово документуйте обговорення ризиків та переваг разом із відмовою батьків у медичній картці дитини. [26].

- Багато джерел в Інтернеті містять інформацію, яка спростовує необхідність профілактики вітаміну К для новонароджених. Дезінформація, як правило, пов'язана з побоюваннями батьків щодо підвищеного ризику раку, токсичності вітаміну К та навіть підвищеного ризику аутизму. Багато батьків не мають збалансованої інформації про переваги вітаміну К проти обмежених ризиків побічних ефектів. Проте пренатальна та інтранатальна освіта повинна охоплювати предмет обговорення. Освіта повинна розглядати негативні твердження про вітамін К в Інтернеті, а також обговорювати наукові дослідження, які показують, що претензії до вітаміну К не мають належного обґрунтування. Потрібно підкреслювати переваги вітаміну К.

Диференціальні діагнози

- Аллоімунна тромбоцитопенія
- Коагулопатії споживання
- Гепатобіліарні хвороби
- Материнська ізоімунна тромбоцитопенія
- Педіатрична хвороба фон Вільєбранда
- Коагулопатії невизначеного генезу.

Підходи до розгляду проблеми профілактики КАДК

Повна коагулограма і консультація гематолога потрібна, якщо клінічні та лабораторні дані свідчать про кровотечу не пов'язану з дефіцитом вітаміну К.

Якщо підозрюють захворювання печінки, обов'язкові обстеження включають функціональні тести та візуалізацію. Серед диференціальної діагностики завжди повинні розглядатися спадкові дефекти системи коагуляції.

Якщо причину кровотечі встановити непросто, клініцистам, можливо, доведеться виконувати інші процедури, такі як ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія з метою виключення гепатобіліарного захворювання.

Для виключення гепатитів, біліарної атрезії, пухлин та успадкованих метаболічних захворювань печінки може необхідна біопсія печінки з наступним гістопатологічним дослідженням і біохімічним аналізом [27, 28].

Лабораторні дослідження

Коагуляційні дослідження

Обов'язкові

Первинне обстеження новонародженого з КАДК повинно включати протромбіновий час

(ПТ), час активації часткового тромбoplastину (аЧТП), рівень фібриногену та кількість тромбоцитів.

Рекомендовані

Час згортання тромбіну (ЧЗТ).

Зверніть увагу на наступне:

- Подовжений ПЧ, як правило, є першим результатом лабораторного визначення, що вказує на недостатній рівень у крові вітаміну К; однак підтвердити діагноз КАДК, за допомогою цього визначення неможливо.
- Низький рівень вітаміну К у новонароджених не дозволяє використовувати його визначення з діагностичною метою.
- Рівні PIVKA II, збільшуються при кровотечах, асоційованих з дефіцитом вітаміну К, але це дослідження, як правило, недоступне у лікарняних лабораторіях.
- У дітей з дефіцитом вітаміну К у крові новонароджених визначається подовжений ПЧ при нормальній кількості тромбоцитів та рівні фібриногену. У випадках тромбоцитопенії або подовженого часу аЧТП необхідно швидко з'ясовувати можливі причини кровотечі, які характерні для неонатального періоду. Наприклад, перенесення материнських антитромбоцитарних антитіл від матерів із імунною тромбоцитопенією під час грудного вигодовування може бути пов'язане з постійною тромбоцитопенією новонароджених. [29]

Діагноз КАДК підтверджується, якщо введення вітаміну К зупиняє кровотечу і зменшує значення ПЧ. Спостерігається помітний зв'язок між середнім числом тромбоцитів та застосуванням тромбоцитарної маси у новонароджених з ВЧК на 1, 2 і 3 день після діагностики грамнегативного сепсису. [30].

Візуальна діагностика

Причиною ВЧК може бути неонатальний сепсис грамнегативної бактеріальної етіології (наприклад, видів *Enterobacter*) [30].

ВЧК, асоційовані з раннім дефіцитом вітаміну К зустрічаються рідко; причинами ВЧК бувають інші проблеми, особливо тромбоцитопенія, однак якщо ВЧК спричинив дефіцит вітаміну К, то прогноз може бути фатальним.

У візуальній діагностиці до уваги беруться будь-які неврологічні симптоми, отримані під час обстеження. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) не навантажує новонародженого випромінюванням. Модальність зображення структур мозку, отримана під час МРТ стає основним ефективним способом вивчення змін у мозку.

Підходи до консультування

Загалом, діти з КАДК не потребують хірургічного догляду, проте в окремих випадках немовлятам може знадобитися нейрохірургічна консультація та лікування.

Інші захворювання, такі як ті, які пов'язані з синдромом короткої кишки та захворюваннями гепатобіліарної хвороби, можуть вимагати хірургічного ведення.

Консультації

У випадках КАДК необхідні консультації дитячого гематолога, щоб виключити інші причини геморагічної хвороби новонароджених. У таких випадках після виписки з лікарні

потрібне ретельне спостереження.

Консультація дитячого хірурга та дитячого нейрохірурга призначається з-за наявності показань. До консультування залучають дитячого гематолога.

Медична допомога

Першорядне значення в медичній допомозі новонародженим КАВК забезпечується профілактичним введенням вітаміну К внутрішньом'язово. Разова доза вітаміну К уведена В/М після народження ефективно запобігає КАДК. Пероральне введення вітаміну К покращує результати коагуляційних показників впродовж 1-7 днів, однак вітамін К, що вводиться цим шляхом, його ефективність у запобіганні класичної або пізньої форми КАДК не вивчена у рандомізованих дослідженнях. [19, 20].

У своїх політичних заявах Американська академія педіатрії (ААП) схвалила універсальне введення вітаміну К із застосуванням підшкірних ін'єкцій, оскільки оральна форма препарату вітаміну К не ліцензована для застосування в Сполучених Штатах. [31, 32, 33] Вітамін К вводять підшкірно будь-якому немовляті, у якого є підозри на КАДК або наявність серйозних незрозумілих неонатальних кровотеч негайно.

Зверніть увагу на наступне:

- Уведення вітаміну К В/М може спричинити гематому внаслідок коагулопатії.
- Внутрішньовенне введення вітаміну К пов'язане з анафілактоїдними реакціями.
- Свіжу заморожену плазму можна використовувати у випадках помірних та сильних кровотеч.
- У лікуванні кровотеч, що загрожують життю, можуть використовувати комплекси концентратів протромбіну (ПКК). Незважаючи на поступове застосування ПКК для новонароджених та немовлят зі значною кровотечею чи ризиком значної кровотечі, дані систематичного огляду та метааналізу показують, що остаточних доказів для рекомендацій щодо введення цих продуктів у цій популяції ще недостатньо [34].
- Однократна доза парентерального вітаміну К, як правило, достатня для того, щоб зупинити кровотечу у випадках класичної форми дефіциту вітаміну К та повернути значення протромбінового часу (ПЧ) у межі нормальних значень.

На початку 90-х років було зареєстровано зв'язок між парентеральним введенням вітаміну К та розвитком раку у старших дітей; однак велике когортне дослідження та великий ретроспективний аналіз бази даних США не підтверджують цей зв'язок, тому ААП підтримує і рекомендує звичайну профілактику КАВК вітаміном К.

- Оральна форма вітаміну К може використовуватись як альтернатива ін'єкційній у покращенні показників згортання крові та рівня вітаміну К, однак оральний шлях введення вітаміну К не вивчався у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, щоб зробити висновки про ефективність цієї стратегії у профілактиці ранніх та пізніх КАДК.
- Дослідження з різних країн свідчать про те, що батьки відмовляються або нехтують профілактикою кровотеч у новонароджених вітаміном К. [25, 35, 36] Наприклад, у канадському дослідженні було встановлено, що з 282 378 дітей, народжених дітей в Альберті в період між 2006 і 2012 роками, профілактика КАДК знизилася на 0,3% випадків, причому частота відмови вітаміну К була вищою у групах в яких

інформуванням батьків займались акушерки, порівняно з лікарями. [37] У дослідженні Ізраїлю, в якому 217 майбутніх батьків відповіли на опитувальники - 22,5% учасників не знали про рекомендації щодо профілактичного уведення вітаміну К новонародженим. [38]. За результатами дослідження, які базуються на даних за 2011-2013 рр. зібраних у штаті Теннесі, було встановлено відмови батьків у 3,0% немовлят від ін'єкційного уведення вітаміну К, причому частота відмов у 2013 році була вищою, ніж у 2011 та 2012 роках у; в тому ж році батьки 31% немовлят відмовилися від профілактики вітаміну К у пологових центрах. [25] Найбільш поширеними причинами відмови батьків були переконання, що ін'єкція непотрібна (53%) та бажання забезпечити природний процес пологів (36%).

Локація дітей

Діти з ознаками ВЧК можуть потребувати транспортування до дитячої лікарні рівня III після проведення стабілізаційних заходів і підшкірного уведення вітаміну К та інших аспектів підтримуючої терапії.

Планування виписки

У дітей подальші прояви кровотечі після введення вітаміну К, можуть мати інше походження, окрім дефіциту вітаміну К. Перед випискою дитини необхідно перевірити рівень гематокриту. До виписки переконайтеся, у стабільності неврологічних змін, які не потребують до обстеження і лікування в умовах лікарні.

Незначні ознаки кровоточивості, асоційовані з дефіцитом вітаміну К, які успішно піддалися лікуванню можна контролювати в амбулаторних умовах.

Інтервал катamnестичного спостереження залежить від проявів і важкості КАДК, рівня гематокриту при виписці та будь-яких неврологічних відхилень, які можуть повторюватися.

Харчування і рекомендації

Харчування

- Найкращими джерелами вітаміну К є зелені листові овочі, бобові, соєва та оливкова олії.
Діти, які вигодовуються виключно грудним молоком повинні отримувати добавки вітаміну К;
- якщо матері відмовляться від цієї профілактичного уведення вітаміну К їх необхідно переконати. [27].
- Оскільки грудне молоко не є ефективним джерелом вітаміну К, новонароджені від матерів, які відмовляються від профілактики і годують тільки груддю, повинні отримувати оральну форму вітаміну К. [39]

Рекомендації

Доношеним немовлятам, які вигодовуються виключно грудним молоком слід рекомендувати доповнення харчування пероральною формою вітаміну К щотижневою дозою 1 мг до 12-тижневого віку або 2 мг при народженні, а потім повторювати у віці 1 тижня та 4 тижні. Щодо дозування орального вітаміну К у недоношених новонароджених – інформації недостатньо. [40]. Додаткову пероральну дозу 2 мг слід призначити у віці 8 тижнів. [41]

- Крайня рекомендація Комітету з харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (**ESPGHAN**) рекомендує наступне введення вітаміну К у здорових новонароджених [27]:
 - Одна доза 1 мг вітаміну К1 внутрішньом'язово (В/М) при народженні, або
 - Три дози 2 мг вітаміну К1 перорально при народженні, у віці 4-6 днів та у віці 4-6 тижнів або
 - Одна доза 2 мг вітаміну К1 перорально при народженні, а потім щотижнева доза 1 мг перорально протягом 3 місяців
 - Для немовлят, котрі блюють протягом 1 години після введення вітаміну К доречно повторити пероральне введення вітаміну К у попередній дозі.

Аналогічні рекомендації надає, французьке товариство неонатології з профілактичного уведення вітаміну К [23]:

- Для доношених новонароджених: три дози 2 мг вітаміну К1 перорально при народженні, при виписці з пологового відділення та у віці 1 місяця
- Для недоношених дітей (вага при народженні > 1500 г): щотижня доза 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого.
- Для недоношених дітей (вага народження < 1500 г): щотижнева доза сягає від 1 мг до 1500 г ваги тіла; потім, щотижневу дозу 2 мг до досягнення терміну доношеного новонародженого.
- Для немовлят, які не можуть приймати препарат перорально: використовуйте внутрішньом'язове або внутрішньовенне уведення з 50% зниженням дозування.
- Зверніть увагу, що профілактичне застосування вітаміну К оральним шляхом може виявитися недостатнім для немовлят з проблемами, пов'язаними із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, у тому числі жовчовивідною атрезією та холестазом [27, 28] У цієї категорії немовлят, або немовлят від матерів, які приймали медикаменти, що впливають на метаболізм вітаміну К пероральне введення вітаміну К може перешкоджати його обміну. [27].

Дії

- Під час гострої КАДК необхідне обережне поводження з немовлям, доки показники коагулограми, після уведення вітаміну К не повернуться до норми.

Профілактика

Внутрішньом'язове уведення вітаміну К профілактики при народженні вважається стандартом медичної допомоги у Сполучених Штатах. [26] Ця профілактика потрібна навіть для здорових новонароджених, які не мають факторів ризику кровотечі. [18].

У Сполучених Штатах суміші дитячого харчування та препарати, рекомендовані до застосування жінкам під час вагітності і лактації містять вітамін К, але ці препарати не настільки ефективні, як парентеральний вітамін К. [18, 27].

Профілактичні заходи допомогли зробити КАДК рідкістю в Сполучених Штатах. Разом з тим відмова батьків від профілактики КАДК та збільшення частоти грудного вигодовування може призвести до відродження КАДК в розвинених країнах. [26, 42].

Вітамін К1 слід призначати всім новонародженим разово у дозі від 0,5 до 1 мг. [27, 31]

Спеціалісти в галузі охорони здоров'я повинні сприяти поінформованості сімей про ризики, асоційовані з розвитком пізнього дефіциту вітаміну К, що спричиняє недостатня

профілактика вітаміном К перорального застосування за рекомендованими схемами, особливо для новонароджених, які годуються виключно груддю.

Медикаментозне резюме

Вітамін К є основою для профілактики та лікування КАДК. Інші фактори коагуляції рідко потрібні. Значна кровотеча може потребувати використання свіжозамороженої плазми. Жоден інший препарат або лікування не вважаються прийнятним замінником швидкого поповнення вітаміну К. Підшкірне введення вітаміну К має переваги над внутрішньом'язовим введенням новонароджених з кровотечею.

Вітаміни

Короткі висновки

Вітамін К необхідний для усунення недостатності, яка визначає дефіцит вітаміну К у крові. Профілактичне внутрішньом'язове введення вітаміну К при народженні є ефективним засобом профілактики КАВК. Вітамін К1 (фітонадін) жиророзчинний вітамін, який сприяє синтезу печінки наступних факторів згортання: протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), компоненту плазмового тромбопластину (фактор IX) та фактору Стюарта (фактор X). Вітамін К1 може бути неефективним у випадках важких захворювань печінки. Коагуляційні фактори повинні збільшуватися через 6-12 год після парентерального введення вітаміну К1 та через 1-2 год після парентерального введення. Контролюйте ефективність, вимірюючи протромбіновий час. Збільшення частоти КАДК спостерігається у країнах, які перейшли на пероральну профілактику. Внутрішньом'язове введення вітаміну К1 - це найефективніший шлях для новонароджених, рекомендований Американською академією педіатрії.

Вітамін К1 випускається в емульсії 2 мг / мл у 0,5 мл ампулі та 10 мг / мл емульсії в 1 мл ампулі; також містить декстрозу та бензиловий спирт (9 мг / мл). У США не зареєстрована пероральна формула для немовлят.

1. Victora C. Vitamin K deficiency and haemorrhagic disease of the newborn: a public health problem in less developed countries?. Evaluation, Policy and Planning Series. No. EVL-97-005. New York, NY: UNICEF; February 1997. [\[Full Text\]](#).
2. 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. *Thromb Haemost*. 1999 Mar. 81 (3):456-61. [\[Medline\]](#).
3. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Wien Med Wochenschr*. 2008. 158 (13-14):385-95. [\[Medline\]](#).
4. Bandyopadhyay PK. Vitamin K-dependent γ -glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. In: Litwack G, ed. *Vitamins and Hormones*. London, UK: Academic Press; 2008. Vol 78: 157-84. [\[Full Text\]](#).
5. Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm*. 2008. 78:35-62. [\[Medline\]](#).
6. Widdershoven J, van Munster P, De Abreu R, et al. Four methods compared for measuring des-carboxy-prothrombin (PIVKA-II). *Clin Chem*. 1987 Nov. 33 (11):2074-8. [\[Medline\]](#).
7. Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED. Plasma prothrombin level in normal infancy and in hemorrhagic disease of the newborn. *Am J Med Sci*. April 1937. 193:475-81.
8. Gelston CF. On the etiology of hemorrhagic disease of the newborn. *Am J Dis Child*. October 1921. 22:351-7.
9. Hougie C, Barrow EM, Graham JB. Stuart clotting defect. I. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called stable factor (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency. *J Clin Invest*. 1957 Mar. 36 (3):485-96. [\[Medline\]](#).
10. Clarke P, Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all. *Arch Dis Child*. 2007 Sep. 92 (9):741-3. [\[Medline\]](#).
11. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency. *Microbiol Immunol*. 1985. 29 (3):243-50. [\[Medline\]](#).
12. Paiva SA, Sepe TE, Booth SL, et al. Interaction between vitamin K nutriture and bacterial overgrowth in hypochlorhydria induced by omeprazole. *Am J Clin Nutr*. 1998 Sep. 68 (3):699-704. [\[Medline\]](#).
13. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Aug. 88 (430):95-103. [\[Medline\]](#).
14. von Kries R, Shearer MJ, Widdershoven J, Motohara K, Umbach G, Gobel U. Des-gamma-carboxyprothrombin (PIVKA II) and plasma vitamin K1 in newborns and their mothers. *Thromb Haemost*. 1992 Oct 5. 68 (4):383-7. [\[Medline\]](#).
15. Gibbons RJ, Engle LP. Vitamin K compounds in bacteria that are obligate anaerobes. *Science*. 1964 Dec 4. 146 (3649):1307-9. [\[Medline\]](#).
16. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr*. 1998 May. 128 (5):785-8. [\[Medline\]](#).
17. Greer FR, Mummah-Schendel LL, Marshall S, Suttie JW. Vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin K2 (menaquinone) status in newborns during the first week of life. *Pediatrics*. 1988 Jan. 81 (1):137-40. [\[Medline\]](#).
18. Phillippi JC, Holley SL, Morad A, Collins MR. Prevention of vitamin K deficiency bleeding. *J Midwifery Womens Health*. 2016 Jul 7. [\[Medline\]](#).
19. 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 Feb. 28 (2):247-51. [\[Medline\]](#).
20. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr Int*. 2011 Dec. 53 (6):897-901. [\[Medline\]](#).

21. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health*. 2011 Jul. 47 (7):460-4. [\[Medline\]](#).
22. Rai RK, Luo J, Tulchinsky TH. Vitamin K supplementation to prevent hemorrhagic morbidity and mortality of newborns in India and China. *World J Pediatr*. 2017 Feb. 13 (1):15-9. [\[Medline\]](#).
23. Hascoet JM, Picaud JC, Lapillonne A, Boithias-Guerot C, Bolot P, Saliba E, et al. [Vitamin K in the neonate: recommendations update] [French]. *Arch Pediatr*. 2017 Sep. 24 (9):902-5. [\[Medline\]](#).
24. Hamrick HJ, Gable EK, Freeman EH, et al. Reasons for refusal of newborn vitamin K prophylaxis: implications for management and education. *Hosp Pediatr*. 2016 Jan. 6(1):15-21. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
25. Marcewicz LH, Clayton J, Maenner M, et al. Parental refusal of vitamin K and neonatal preventive services: a need for surveillance. *Matern Child Health J*. 2017 May. 21 (5):1079-84. [\[Medline\]](#).
26. Bellini S. What parents need to know about vitamin K administration at birth. *Nurs Womens Health*. 2015 Jun-Jul. 19 (3):261-5. [\[Medline\]](#).
27. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al, for the ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jul. 63 (1):123-9. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
28. Witt M, Kvist N, Jorgensen MH, Hulscher JB, Verkade HJ, and the Netherlands Study Group of Biliary Atresia Registry (NeSBAR). Prophylactic dosing of vitamin K to prevent bleeding. *Pediatrics*. 2016 May. 137(5):[\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
29. Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U, et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. *Blood*. 2015 Jul 30. 126 (5):661-4. [\[Medline\]](#).
30. Mitsiakos G, Pana ZD, Chatziioannidis I, et al. Platelet mass predicts intracranial hemorrhage in neonates with gram-negative sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Oct. 37 (7):519-23. [\[Medline\]](#).
31. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Policy statement: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics*. 2003 Jul. 112 (1 pt 1):191-2. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
32. [Guideline] American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics*. 1961 Sept. 28:501-7. [\[Full Text\]](#).
33. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, ed. *Pediatrics Nutrition Handbook*. 5th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1998. 23-46.
34. Zeng L, Choonara I, Zhang L, Li Y, Shi J. Effectiveness of prothrombin complex concentrate (PCC) in neonates and infants with bleeding or risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2017 May. 176 (5):581-9. [\[Medline\]](#).
35. Loyal J, Taylor JA, Phillipi CA, Goyal NK, Dhepyasuwan N, Shapiro ED, et al. Refusal of vitamin K by parents of newborns: a survey of the Better Outcomes Through Research for Newborns Network. *Acad Pediatr*. 2017 May - Jun. 17 (4):368-73. [\[Medline\]](#).
36. Schulte R, Jordan LC, Morad A, Naftel RP, Wellons JC 3rd, Sidonio R. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. *Pediatr Neurol*. 2014 Jun. 50 (6):564-8. [\[Medline\]](#).
37. Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. *Pediatrics*. 2014 Sep. 134 (3):497-503. [\[Medline\]](#).

38. 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 Jul. 35 (5):409-13. [\[Medline\]](#).
39. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW. Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics*. 1997 Jan. 99 (1):88-92. [\[Medline\]](#).
40. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr*. 2009 Feb. 168 (2):127-34. [\[Medline\]](#).
41. Young TE, Mangum B, eds. Vitamins and minerals. *NEOFAX 2008*. 24th ed. Montvale, NJ: Thomson Reuters; 2008. 288-9.
42. McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02. *Arch Dis Child*. 2007 Sep. 92 (9):759-66. [\[Medline\]](#).
43. Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Apr. 54 (4):552-7. [\[Medline\]](#).
44. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol*. 2016 May. 36 suppl 1:S29-35. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
45. Miller H, Wheeler B, Kerruish N. Newborn vitamin K prophylaxis: an analysis of information resources for parents and professionals. *N Z Med J*. 2016 Dec 2. 129 (1446):44-52. [\[Medline\]](#).