



Российское общество
неонатологов



Российская ассоциация
специалистов
перинатальной медицины

Клинические
рекомендации

Неонатология

Под редакцией
Н.Н. Володина,
Д.Н. Дегтярева,
Д.С. Крючко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Предисловие | 4 |
| Коллектив авторов | 6 |
| Уровни достоверности доказательств | 13 |
| Нормативно-правовые документы, использованные при разработке клинических рекомендаций | 14 |
| Список сокращений и условных обозначений | 15 |
| Клинические рекомендации | 17 |
| Гемолитическая болезнь новорожденных | 19 |
| Геморрагическая болезнь новорожденных | 40 |
| Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией | 58 |
| Парентеральное питание новорожденных | 95 |
| Энтеральное вскармливание недоношенных детей | 118 |
| Открытый артериальный проток у недоношенных детей | 139 |
| Инвазивный кандидоз у новорожденных | 154 |
| Врожденная пневмония | 170 |
| Клинические рекомендации по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных | 193 |
| Синдром аспирации мекония у новорожденных | 228 |
| В помощь практическому врачу | 249 |
| Система профилактики и контроля за госпитальной инфекцией в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации | 251 |
| Базовая помощь новорожденному в родильном зале и в послеродовом отделении | 279 |
| Организация грудного вскармливания новорожденных в перинатальном центре | 297 |
| Предметный указатель | 318 |

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Согласовано и утверждено Российским обществом неонатологов
и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины*

*Авторы: Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л. (модератор рабочей группы),
Мебелова И.И., Нароган М.В., Романенко В.А., Сапун О.И., Строева Л.Е.*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) (код по МКБ-10 — P53), или витамин К-зависимый геморрагический синдром — приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К [5, 7, 10, 26, 29, 41, 32].

Классификация геморрагической болезни новорожденных

- 1. Ранняя форма** — симптомы появляются в течение 24 ч после рождения. Ранняя форма часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К. Эта форма болезни не может быть предупреждена путем назначения витамина К после родов. Характерны кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники [5, 10, 27, 35, 43, 44, 48].
- 2. Классическая форма** проявляется кровоточивостью на 2–7-е сутки жизни. Наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны желудочно-кишечные кровотечения, кожные геморрагии, кровотечения из пупочной ранки, кровотечения из носа и нарушение свертывания крови в местах инъекций. Внутрочерепные кровоизлияния менее типичны для классической формы ГрБН [5, 10, 27, 35, 43, 44, 48].
- 3. Отсроченная, или поздняя, форма** характеризуется появлением симптомов в период с 8-го дня до 6 мес жизни [19, 41], хотя, как правило, манифестация приходится на возраст 2–12 нед [5, 27, 41, 46]. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после

рождения. В половине случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (холестаза, синдром мальабсорбции). При этой форме часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (50–75%), кожные геморагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и т.д. [11, 35, 42, 43, 46].

Без профилактики частота ранней и классической ГрБН составляет 0,25–1,7%, поздней — 4,4–7,2 на 100 000 новорожденных [43]. В странах, где витамин К назначается парентерально непосредственно после рождения, частота ГрБН равна 0,01% и менее. Частота заболевания не зависит от пола и расы ребенка.

Этиология и патогенез

Биологическая роль витамина К состоит в активировании γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), антигемофильном глобулине В (фактор IX) и факторе Стюарта–Прауэра (фактор X), а также в антипротеазах С и S плазмы, играющих важную роль в антисвертывающей системе [31, 51], а также остеокальцине и других белках. При недостатке витамина К в печени происходит синтез неактивных факторов II, VII, IX и X, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови [5].

В природе встречаются два типа витамина К: витамин К₁, или филлохинон, широко представленный в продуктах питания (зеленые овощи, растительные масла, молочные продукты), и витамин К₂, или менахинон, который синтезируется кишечной микрофлорой и всасывается в малых количествах.

Менадион[®] — синтетический водорастворимый аналог витамина К, иногда называемый витамином К₃, в настоящее время не используется для профилактики ГрБН в развитых зарубежных странах [45]. Менадион[®] действует не сам, а проходит метаболический путь превращения в печени в филлохинон (К₁) и менахинон (К₂), поэтому эффект его после поступления в организм развивается медленно [3].

Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины, очень низкие [43, 52]. Кроме того, витамин К относится к группе жирорастворимых, поэтому всасывание его из кишечника возможно только при наличии солей желчных кислот. Возможности депонирования витамина К в организме очень низкие, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания очень короткий. Вследствие всего вышеперечисленного дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30–60% уров-

ня взрослых. Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6-й неделе жизни. Практически у всех здоровых доношенных новорожденных в первые 5 дней жизни отмечается сопряженное снижение уровня прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и плазминогена [4].

Для новорожденного единственным источником витамина К является его экзогенное поступление: с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата. Количество витамина К, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания. Уровень витамина К₁ в грудном молоке составляет от 1 до 10 мкг/л [21, 26], в среднем 2,0–2,5 мкг/л [22, 33], что существенно ниже, чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л — в смесях для доношенных детей, 60–100 мкг/л — в смесях для недоношенных).

Таким образом, новорожденные в силу своих физиологических характеристик свертывающей системы и метаболизма витамина К имеют предрасположенность к развитию витамин К-зависимого геморрагического синдрома. При этом значимыми факторами, способствующими развитию ГрБН, являются исключительное грудное вскармливание и отсутствие профилактического назначения витамина К сразу после рождения [25, 27].

Факторы риска развития геморрагической болезни новорожденных [5, 8, 19, 27, 52]

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка.
3. Хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении.
4. Родовая травма.
5. Задержка внутриутробного развития.
6. Роды путем кесарева сечения.
7. Недоношенность.
8. Применение антибиотиков широкого спектра действия.
9. Длительное парентеральное питание (ПП) в условиях неадекватного снабжения витамином К.
10. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К:
 - ✧ синдром мальабсорбции (муковисцидоз, диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 нед) [8, 14];
 - ✧ синдром короткой кишки;
 - ✧ холестаз.
11. Прием матерью во время беременности лекарственных средств:
 - ✧ антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумаринов, варфарин);
 - ✧ противосудорожных препаратов (барбитураты, карбамазепин, фенитоин и др.);
 - ✧ больших доз антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспорины);

- ◇ противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин);
- ◇ нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами (ацетилсалициловая кислота, индометацин и другие тромбоцитарные ингибиторы).

12. Преэклампсия.

13. Заболевания матери (заболевания печени и кишечника).

Вклад перечисленных факторов риска в развитие болезни будет, соответственно, различаться в зависимости от формы ГрБН (см. классификацию ГрБН).

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клиническая картина ГрБН характеризуется появлением спонтанных кровотечений любой локализации:

- кровотечения из ЖКТ (мелена, гематемезис);
- из пупочной ранки (в том числе при отпадении остатка пуповины);
- кожные геморрагии (экхимозы, петехии);
- кровоточивость из мест инвазий;
- легочные и носовые кровотечения;
- кровоизлияния в органы брюшной полости;
- кровоизлияния в надпочечники;
- на фоне дефицита витамина К могут прогрессировать гематомы в месте травмы (кефалогематома, экхимозы);
- для поздней формы характерны внутричерепные кровоизлияния: субдуральные гематомы (40%), паренхиматозные (40%), желудочковые (10%) и субарахноидальные (10%) кровоизлияния [56]. Более чем у 1/3 детей за несколько недель до кровоизлияния в мозг могут появляться экхимозы [46]. Как правило, внутричерепные кровоизлияния регистрируются у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании.

Другие проявления ГрБН:

- при значительных кровотечениях развивается анемия;
- тромбоцитопения не характерна, однако она может возникать вторично, в результате массивной кровопотери;
- дефицит витамина К может сопровождаться тромбозами, так как при К-гиповитаминозе в печени также происходит нарушение синтеза антикоагулянтов — протеинов С и S [31, 51].

Лабораторная диагностика

Обследование при подозрении на ГрБН.

1. Общий анализ крови с определением тромбоцитов.
2. Коагулограмма: фибриноген, протромбиновое время [или протромбиновый индекс (ПТИ), или международное нормализованное отношение], активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.
4. НСГ.

Для ГрБН характерно следующее [5, 10, 27, 43].

1. Удлинение протромбинового времени, часто в 4 раза и более, снижение ПТИ, повышение международного нормализованного отношения.
2. Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).
3. Нормальное тромбиновое время.
4. Как правило, нормальный уровень фибриногена и тромбоцитов.

Первыми при ГрБН изменяются показатели протромбиновых тестов, а в более тяжелых случаях присоединяется удлинение АЧТВ.

При оценке коагулограммы необходимо учитывать, что нормативные значения показателей гемостаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни отличаются от референсных значений взрослых и подвержены существенным изменениям сразу после рождения.

У недоношенных детей имеются свои особенности гемостаза, в зависимости от ГВ характеризующиеся значительным размахом значений.

Для новорожденных и недоношенных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза (повышение уровня ПДФ и D-димеров) [9, 16, 17, 37–40].

Абсолютные значения показателей гемостаза зависят от реагента и анализатора, поэтому в каждой лаборатории рекомендуется определять собственные референсные значения для новорожденных и недоношенных детей в соответствии с используемой методикой [2, 39, 40].

Референсные значения гемостаза для новорожденных и недоношенных детей из различных источников информации представлены в приложении 1.

Прямые лабораторные тесты, которые могли бы отвергнуть или подтвердить в клинической практике дефицит витамина К, практически отсутствуют.

Определение витамина К не представляет собой диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у новорожденных [42].

В диагностике дефицита витамина К может помочь определение уровня PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonism*). Дефицит витамина К сопровождается повышением уровня аномальных форм К-зависимых факторов свертывания крови, к которым относится декарбокислированная форма протромбина — PIVKA-II. В разных исследованиях показано, что от 10 до 52% новорожденных независимо от ГВ имеют повышенный уровень PIVKA-II в пуповинной крови. К 3–5-му дню жизни высокий уровень PIVKA-II обнаруживается у 50–60% детей, находящихся на грудном вскармливании и не получивших профилактического введения витамина К. В случае адекватного обеспечения ребенка витамином К уровень PIVKA-II снижается к 2–3-й неделе жизни. Данный тест может помочь в диагностике скрытого дефицита витамина К, однако он не отнесен к основным диагностическим маркерам ГрБН на практике [27, 28, 34, 58].

NB! Для ГрБН характерно удлинение протромбинового времени на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена [42]. Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени и прекращением кровотечения после введения витамина К (уровень доказательности А) [44].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ГрБН проводят с заболеваниями, проявляющимися геморрагическим синдромом у новорожденных, а также с рядом заболеваний, не связанных с нарушением гемостаза.

- Синдром проглоченной крови. Для исключения кровотечения из ЖКТ показано проведение пробы Апта—Даунера: кровянистые рвотные массы или кал разводят водой и получают розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1% раствора натрия гидроксида. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 мин) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А (свойственного материнской крови), а сохранение розового цвета — о наличии гемоглобина ребенка (щелочно-резистентный фетальный гемоглобин) [5].
- Врожденные коагулопатии.
- Тромбоцитопении/тромбоцитопатии.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
- Другие причины кровотечений (травмы, эрозии, папилломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

- Главная цель лечения — прекратить кровотечение!
- Любому новорожденному с подозрением на ГрБН незамедлительно должен быть введен витамин К, не дожидаясь лабораторного подтверждения.
- Если заболевание манифестировало вне стационара, показана срочная госпитализация.
- При кровоточивости рекомендуется одновременное введение СЗП и менадиона натрия бисульфита (Викасола*) [5]. Эта рекомендация обусловлена тем, что менадион натрия бисульфит является в настоящее время единственным зарегистрированным в нашей стране препаратом для лечения витамин К-зависимых кровотечений, и его действие начинается только через 8–24 ч после введения (приложение 2).
- Правила применения 1% раствора менадиона натрия бисульфита.
 - ✧ Вводится только внутримышечно [59].
 - ✧ Суточная доза препарата составляет:
 - **для новорожденных** — 1,0–1,5 мг/кг в сутки (0,1–0,15 мл/кг в сутки) [5], но не более 4 мг/сут [59];
 - **для детей до 1 года** — 2–5 мг/сут [59].
 - ✧ Кратность введения: возможно как однократное введение, так и 2–3 раза в сутки [5, 59].

- ✧ Длительность курса лечения — от 2–3 [3, 5, 10] до 3–4 [59] дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-дневного перерыва [59].
- ✧ Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, ГБН. С осторожностью — при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [59].
- ✧ Токсическое действие. Менадион[®] обладает окисляющим действием на фетальный гемоглобин, приводя к гемолизу, образованию метгемоглобина и телец Гейнца в эритроцитах. По-видимому, это связано с нарушением метаболизма глутатиона и усиливается недостаточной антиоксидантной защитой у новорожденных и особенно недоношенных детей [28, 45, 47]. В связи с этим высокие дозы (более 10 мг) и длительное назначение препарата (более 3 дней) не рекомендуются [3, 10].
- ✧ Необходимо использовать менадион натрия бисульфит тех производителей, которые разрешают его применение у новорожденных. Например, препарат «Викасол[®]», произведенный ООО «Эллара», согласно оригинальной инструкции к нему, противопоказан для новорожденных и детей до 1 года, в отличие от аналогичного препарата других производителей.
- Свежзамороженная плазма вводится в дозе 10–15 мл/кг [5]. Трансфузия СЗП должна быть начата в течение 1 ч после ее размораживания и продолжаться не более 4 ч [6].
- Вместо плазмы возможно использование концентрированного препарата протромбинового комплекса [5, 27]. Назначение его должно быть мониторировано из-за риска тромбоэмболических осложнений [13].
- Следует помнить, что, согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов», не допускается переливание вирусинактивированной (патогенинактивированной) СЗП реципиентам детского возраста, находящимся на ФТ [6]. Связано это с тем, что одна из технологий обеспечения вирусинактивации плазмы выполняется путем добавления в плазму метиленового синего, который связывается с нуклеиновыми кислотами вирусов, а затем активируется светом с длиной волны 590 нм с выделением синглетного кислорода, разрушающего нуклеиновые кислоты вируса. Далее метиленовый синий из плазмы удаляется абсорбирующим фильтром. Длина волны света, активирующего метиленовый синий, не очень отличается от длины волны света, используемого при ФТ. Тогда теоретически при ФТ есть риск дальнейшей активации остатков метиленового синего с образованием атомарного кислорода и соответствующими последствиями уже в организме ребенка, поэтому на время трансфузии вирусинактивированной плазмы следует прекратить ФТ.

ПРОФИЛАКТИКА

Учитывая токсичность менадиона[®] у новорожденных, особенно недоношенных детей, с 1960-х гг. этот препарат не рекомендуется для профилактики и лечения ГрБН [28, 45].

В развитых зарубежных странах профилактическое введение витамина К проводится всем новорожденным, при этом используются препараты витамина K_1 , которые лишены токсического действия на эритроциты новорожденных, более эффективны и предпочтительны для применения (могут вводиться внутривенно, внутримышечно, внутрь; действие их начинается быстро: после внутривенного введения — в течение часа, после внутримышечного — в течение 2–3 ч). Однократная парентеральная доза витамина K_1 в первые сутки жизни профилаксирует как классическую, так и позднюю форму ГрБН (уровень доказательности А) [25, 30, 42, 43, 44, 46, 50].

Учитывая отсутствие в настоящее время зарегистрированного в нашей стране препарата витамина K_1 для профилактики витамин К-зависимого геморрагического синдрома рекомендуется внутримышечное введение 1% раствора менадиона натрия бисульфита (приложение 3). С этой целью препарат вводят внутримышечно однократно в первые часы после рождения, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл/кг [3, 10, 59]. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением рекомендуется профилактическое назначение в течение 2–3 дней перед операцией [59].

В проведенных исследованиях применение менадиона[®] показало свою эффективность для профилактики классической формы ГрБН у доношенных детей. Введение менадиона[®] внутримышечно (в том числе в дозе 1 мг) приводило к существенному повышению ПТИ, снижению АЧТВ, ПВ, уровня PIVKA-II и частоты кровотечений, при этом токсических влияний зарегистрировано не было (уровень доказательности С) [9, 20, 23, 44].

Хотя профилактическое введение витамина К в настоящее время рекомендовано всем новорожденным, вопрос о режиме и дозах витамина К для недоношенных детей все еще остается открытым [15, 18, 27, 28, 32].

Для адекватной нутритивной поддержки и предотвращения развития витамин К-зависимого геморрагического синдрома ориентируются на потребность новорожденных и недоношенных детей в витамине К (табл. 1).

Таблица 1. Суточная потребность в витамине К у новорожденных

| | При энтеральном питании | При парентеральном питании |
|--|--|--|
| Доношенные и дети первых месяцев жизни | 2 мкг/кг в сутки [33, 36, 53] | 200 мкг в сутки [1, 27, 55] |
| Недоношенные | 8–10 мкг/кг в сутки [27] 4,4–28,0 мкг/кг в сутки [12] | 10 мкг/кг в сутки [55]* 80 мкг/кг в сутки [1, 27] |

* Рекомендуется, но пока невозможно, так как жирорастворимые витамины вводят в виде препарата «Виталипид Н детский[®]». Стандартная доза «Виталипида Н детского[®]» (4 мл/кг в сутки) обеспечивает большие дозы поступления витамина К (80 мкг/кг в сутки). Побочных действий в настоящее время не зарегистрировано, однако отмечается, что эта доза для недоношенных детей чрезмерна, особенно если сочетается с дополнительным парентеральным введением витамина К в первые сутки жизни [15, 28].

При ПП показано назначение витаминного комплекса «Виталипид Н детский*». Содержание витамина K_1 в нем составляет 20 мкг в 1 мл. При полном ПП стандартной дозой является 4 мл/кг в сутки для новорожденных с массой тела менее 2,5 кг и 10 мл/сут для остальных детей [60]. На фоне перехода на ЭП доза соответственно уменьшается.

При отсутствии использования комплексного витаминного препарата на протяжении полного ПП целесообразно применение менадиона натрия бисульфита с учетом возрастной потребности в витамине К под контролем ПТИ.

Синдром мальабсорбции и синдром холестаза относятся к особым состояниям, требующим дотации витамина К, так как в этих случаях нарушается всасывание витамина К из кишечника [14]. При ПП витамин К можно вводить парентерально в соответствии с возрастной потребностью. При полном ЭП единых подходов к дотации витамина К для данных пациентов нет. В зарубежных странах рекомендуется дополнительное введение витамина K_1 ^р внутрь в дозе от 1 мг 1 раз в неделю до 2,5–5,0 мг 2 раза в неделю или ежедневно; парентерально витамин K_1 ^р добавляется в дозе 1–5 мг при ухудшении показателей свертывания крови. Для индивидуального подбора дозы и пути введения контролируется протромбиновое время (или ПТИ, или международное нормализованное отношение) [24, 27, 49, 54]. Поскольку в нашей стране разрешенным для детей первого года жизни является только раствор для внутримышечного введения менадиона натрия бисульфита, по-видимому, целесообразно его назначение в данных группах пациентов в дозе 1 мг/кг (не более 4 мг/кг) для новорожденных или 2–5 мг/кг для детей 1–12 мес 1 раз в неделю под контролем ПТИ.

Для повышения концентрации витамина К в грудном молоке кормящим женщинам необходимо рекомендовать продукты, богатые витамином K_1 (приложение 4), а также поливитаминные комплексы, содержащие витамин K_1 , так как суточное потребление матерью 2,5–5,0 мг филлохинона приводит к значительному повышению концентрации витамина К в грудном молоке (в 20 раз) и плазме новорожденного (уровень доказательности D) [10, 28, 48].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ (GPPS)

- Новорожденный с геморрагической болезнью после стабилизации состояния и прекращения кровотечения должен быть переведен на второй этап выхаживания для дальнейшего обследования и лечения.
- Вакцинация (против гепатита В и туберкулеза) детям с ГрБН в периоде новорожденности не рекомендуется.
- Новорожденные, перенесшие ГрБН, подлежат стандартной диспансеризации на амбулаторном этапе.
- Пример формулировки клинического диагноза: «геморрагическая болезнь новорожденного, классическая форма, желудочно-кишечное кровотечение (P53)».

ПРОГНОЗ

- При отсутствии легочного кровотечения и внутричерепных кровоизлияний прогноз, как правило, благоприятный [5].
- При наличии внутричерепного кровоизлияния прогноз определяется локализацией и выраженностью кровоизлияния.
- Смертность при поздней ГрБН в случае развития внутричерепных кровоизлияний составляет 15–20%, а неблагоприятные отдаленные последствия (двигательный и интеллектуальный дефицит) отмечаются у 20–50% детей [56, 57].

МЕДИКО-ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- Обязательно получение от законного представителя ребенка согласия на медицинские вмешательства (в том числе на профилактическое введение витамина К).
- В случае отказа родителей от профилактических мер следует зафиксировать это в информированном согласии.
- В медицинской документации должны быть указаны доза введенного витамина К, путь и дата введения препарата.
- Если после рождения ребенку не введен витамин К, а в последующем развилось кровотечение, это может быть поводом для судебного иска.

ПЕРСПЕКТИВЫ

После регистрации в России препарата витамина $K_1^{\text{®}}$ клинические рекомендации по профилактике и лечению витамин К-зависимого синдрома у детей должны быть пересмотрены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамкин Д.Х. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: пер. с англ. под ред. Е.Н. Байбароиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 176 с.
2. Дорофеева Е.И., Демихов В.Г. и др. Особенности гемостаза у новорожденных детей // Тромбоз, гемостаз и реология. 2013. № 1 (53). С. 44–47.
3. Маркова И.В., Калининцева В.И. Педиатрическая фармакология. Л.: Медицина, 1987. С. 495.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
5. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
6. Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
7. Рооз Р., Генцель-Боровичеши О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации. М.: Мед. лит., 2011. 568 с.
8. Урсуленко Е.В., Мартынович Н.Н., Толмачева О.П., Ованесян С.В. Случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель, осложнившейся развитием острого нарушения мозгового кровообращения и гемотораксом // Сибир. мед. журн. 2012. № 2. С. 114–118.

9. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. 2000. № 3. С. 84–91.

10. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. 5-е изд., испр. и доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. 1504 с.

11. Янг Т., Мангум Б. NeoFax 2006 (Неофакс 2006) / пер. с англ. М. Секачевой. М.: Веретя, 2006. 332 с.

12. Agostoni C., Buonocore G. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. Vol. 50. P. 1–9.

13. Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems. 2nd ed. Cambridge University Press, 2013.

14. American Academy of Pediatrics, Committee statement, Committee on Nutrition. Vitamin K supplementation for infants receiving milk substitute infant formulas and for those with fat malabsorption // Pediatrics. 1971. Vol. 48. P. 483–487.

15. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants // Pediatric Nutrition Handbook. Elk Grove Village, 1998. P. 55–87.

16. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant // Blood. 1987. Vol. 70. P. 165–172.

17. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // Blood. 1988. Vol. 72. P. 1651–1657.

18. Ardell S., Offringa M., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates (Protocol).

19. Burke C.W. Vitamin K deficiency bleeding // J. Pediatr. Health Care. 2013. Vol. 27, N 3. P. 215–221.

20. Chawla D., Deorari A.K., Saxena R., Paul V.K. et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial // Indian Pediatr. 2007. Vol. 44, N 11. P. 817–822.

21. Clarke P., Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all // Arch. Dis. Child. 2007. Vol. 92. P. 741–743.

22. Composition of Foods Raw, Processed, Prepared. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 27, August 2014. URL: <https://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=24912>.

23. Dyggve H.V., Dam H., Sondergaard E. Comparison of the action of vitamin K1 with that of synkavit in the newborn // Acta Paediatr. 1954. Vol. 43, N 1. P. 27–31.

24. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal cholestasis // Neoreviews. 2013. Vol. 14, N 2. P. e63.

25. Gleason C.A., Devaskar S.U. Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2011. 1520 p.

26. Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Preterm Infant. Guest editor R. Uauy // J. Pediatr. 2013. Vol. 162, N 3. P. 116.

27. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill, 2013.

28. Greer F.R. Controversies in neonatal nutrition: macronutrients and micronutrients // *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Question and Controversies*. 2nd ed. / ed. J. Neu. Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2012. P. 129–155.
29. Hey E. Vitamin K — what, why, and when // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003. Vol. 88. P. 80–83.
30. Ipema H.J. Use of oral vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding in neonates when injectable vitamin K is not available // *Ann. Pharmacother.* 2012. Vol. 46. P. 879–883.
31. Joshi A., Jaiswal J.P. Deep vein thrombosis in protein S deficiency // *J. Nepal Med. Assoc.* 2010. Vol. 49. P. 56–58.
32. Josty T.L., Matthes J.W.A. Prophylaxis of neonatal vitamin K deficiency bleeding in premature infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2001. Vol. 84. P. F218.
33. Klein C.J. Nutrient requirements for preterm infant formulas // *J. Nutr.* 2002. Vol. 132. P. 1395S–1577S.
34. Kumar D., Greer F.R., Super D.M., Suttie J.W. et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108, N 5. P. 1117–1122.
35. Laubscher B., Bänziger O., Schubiger G.; the Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland // *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172. P. 357–360.
36. Lippi G., Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths // *Blood Transfus.* 2011. Vol. 9. P. 4–9.
37. Mitsiakos G., Papaioannou G. et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 124. P. 288–291.
38. Mitsiakos G., Giougi E. et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. P. 103–106.
39. Monagle P., Barnes C. et al. Developmental haemostasis // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 95. P. 362–372.
40. Monagle P., Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 16. P. 294–300.
41. NHMRC (National Health and Medical Research Council) (2010). Joint statement and recommendations on Vitamin K administration to newborn infants to prevent vitamin K deficiency bleeding in infancy — October 2010 (the Joint Statement). Commonwealth of Australia. URL: www.ag.gov.au/cca. ISBN. Online: 1864965053.
42. Nimavat D.J. Hemorrhagic Disease of Newborn. Updated: Sep 26, 2014. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/974489-overview>.
43. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis — Tennessee, 2013 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly ReP.* 2013. Vol. 62, N 45. P. 901–902.
44. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 4. CD002776.
45. Report of Committee on Nutrition: vitamin K compounds and the water-soluble analogues // *Pediatrics*. 1961. Vol. 28. P. 501–507.

46. Schulte R., Jordan L.C., Morad A., Naftel R.P. et al. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth // *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 50. P. 564–568.
47. Shahal Y., Zmora E., Katz M., Mazor D., Meyerstein N. Effect of vitamin K on neonatal erythrocytes // *Biol. Neonate.* 1992. Vol. 62, N 6. P. 373–378.
48. Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // *Blood Rev.* 2009. Vol. 23. P. 49–59.
49. Shneider B.L., Magee J.C., Bezerra J.A. et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. P. e607–e614.
50. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S., Takahashi Y. et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: Fifiyh nationwide survey in Japan // *Pediatr. Int.* 2011. Vol. 53. P. 897–901.
51. Takemoto C.M. Venous thromboembolism in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47. P. 105–112.
52. Thureen P.J., Hay W.W. Jr. Neonatal Nutrition and Metabolism. 2th ed. Cambridge University Press, 2006.
53. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc // *J. Am. Diet Assoc.* 2001. Vol. 101, N 3. P. 294–301.
54. 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, N 4. P. e857–e863.
55. Vanek V.W., Borum P. et al. A.S.P.E.N. Position Paper. Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products // *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27, N 4. P. 440–491.
56. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. 1094 p.
57. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage in early infancy-renewed importance of vitamin K deficiency // *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 50. P. 545–546.
58. von Kries R., Kreppel S., Becker A., Tangermann R. et al. Acarboxyprothrombin concentration (corrected) after oral prophylactic vitamin K // *Arch. Dis. Child.* 1987. Vol. 62. P. 938–940.
59. Инструкции к препарату «Викасол» производителей, которые разрешают его применение у новорожденных.
60. Инструкция к препарату Виталипид Н.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Таблица 2. Референсные значения показателей гемостаза у доношенных детей в зависимости от возраста и взрослых, по данным разных источников [16, 17, 37, 39]

| Показатель | Автор | 30 мин | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки | 30-е сутки | 90-е сутки | Взрослые |
|------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ПВ, с | Mitsiakos G., 2009 | 15,5 (13,4–19,0) | | | | | | |
| | Andrew M., 1987, 1988 | | 13 (10,1–15,9) | | 12,4 (9,5–15,3) | 11,8 (9,3–14,3) | 11,8 (9,3–14,3) | 12,4 (10,8–13,9) |
| | Monagle P., 2006 | | 15,6 (14,4–16,4) | 14,9 (13,5–16,4) | | 13,1 (11,5–15,3) | | 13,0 (11,5–14,5) |
| АЧТВ, с | Mitsiakos G., 2009 | 42 (30–57) | | | | | | |
| | Andrew M., 1987, 1988 | | 42,9 (31,3–54,5) | | 42,6 (25,4–55,2) | 40,4 (25,6–55,2) | 37,1 (24,1–50,1) | 33,5 (26,6–40,3) |
| | Monagle P., 2006 | | 38,7 (34,3–44,8) | 36,3 (29,5–42,2) | | 39,3 (35,1–46,3) | | 33,2 (28,6–38,2) |
| МНО | Mitsiakos G., 2009 | 1,23 (1,01–1,60) | | | | | | |
| | Monagle P., 2006 | | 1,26 (1,15–1,35) | 1,2 (1,05–1,35) | | 1,00 (0,86–1,22) | | 1,00 (0,8–1,2) |
| ТВ, с | Andrew M., 1987, 1988 | | 23,5 (18,7–28,3) | | 23,1 (17,0–29,2) | 24,3 (19,4–29,2) | 25,1 (20,5–29,7) | 25,0 (19,7–30,3) |
| | Monagle P., 2006 | | | | | 17,1 (16,3–17,6) | | 16,6 (16,2–17,2) |
| Фибриноген, г/мл | Mitsiakos G., 2009 | 1,85 (0,65–3,24) | | | | | | |
| | Andrew M., 1987, 1988 | | 2,8 (1,7–4,0) | | 3,1 (1,6–4,6) | 2,7 (1,6–3,8) | 2,4 (1,1–3,8) | 2,78 (1,56–4,00) |
| | Monagle P., 2006 | | 2,8 (1,92–3,74) | 3,3 (2,03–4,01) | | 2,42 (0,82–3,83) | | 3,1 (1,9–4,3) |

Примечание. Представлены средние значения (95% доверительный интервал).

Таблица 3. Референсные значения показателей гемостаза у недоношенных детей, 30–36 нед гестации в зависимости от возраста, по данным разных источников [17, 38]

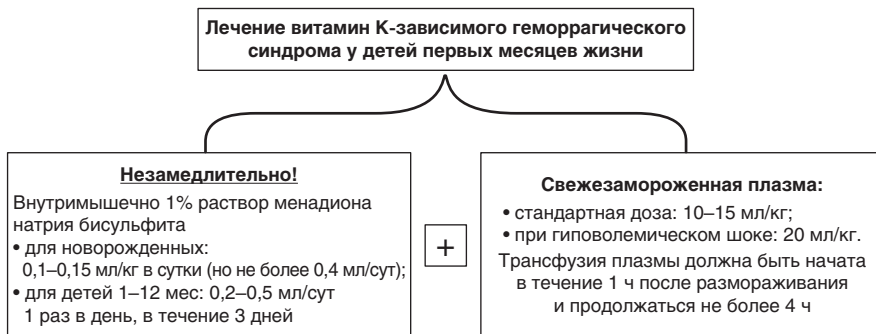
| Показатель | Автор | 30 мин | 1-е сутки | 5-е сутки | 30-е сутки | 90-е сутки |
|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ПВ, с | Mitsiakos G., 2010 | 16,4 (13,3–21,4) | | | | |
| | Andrew M., 1988 | | 13 (10,6–16,2) | 11,8 (10,0–13,6) | 12,3 (10,0–14,6) | 13 (10,6–16,2) |
| АЧТВ, с | Mitsiakos G., 2010 | 51 (34,2–102,9) | | | | |
| | Andrew M., 1988 | | 53,6 (27,5–79,4) | 50,5 (26,9–74,1) | 44,7 (26,9–62,5) | 39,5 (28,3–50,7) |
| МНО | Mitsiakos G., 2010 | 1,32 (1,02–1,85) | | | | |
| ТВ, с | Andrew M., 1988 | | 24,8 (19,2–30,4) | 24,1 (18,8–24,4) | 24,4 (18,8–29,9) | 25,1 (19,4–30,8) |
| Фибриноген, г/мл | Mitsiakos G., 2010 | 1,83 (0,64–4,78) | | | | |
| | Andrew M., 1988 | | 2,43 (1,5–3,7) | 2,8 (1,6–4,2) | 2,5 (1,5–4,1) | 2,46 (1,5–3,5) |

Примечание. Представлены средние значения (95% доверительный интервал).

Таблица 4. Референсные значения протромбинового индекса по Квику у новорожденных [7]

| | Недоношенные 30–36 нед | Доношенные | Значения, как у взрослых, достигаются |
|--------|------------------------|------------|---------------------------------------|
| ПТИ, % | 46 (35–115) | 72 (50–95) | К 1–4 нед |

Приложение 2. Лечение геморрагической болезни новорожденных



Приложение 3. Профилактика геморрагической болезни новорожденных



* Может рассматриваться 3-кратное введение (1 раз в сутки) в случае наличия геморрагического синдрома у детей первых месяцев жизни, имеющих факторы риска по развитию геморрагической болезни.

Приложение 4. Содержание витамина К₁ в пищевых продуктах [15]

| Продукты | Содержание, мкг/100 г |
|--|------------------------------|
| <i>Листовые овощи</i> | |
| Петрушка сырая | 1640,0 |
| Свекла листья, зеленые, вареные | 484,0 |
| Шпинат свежий | 483,0 |
| Лук зеленый, перо и луковича | 207,3 |
| Салат, сырые зеленые листья | 174,0 |
| Брокколи | 101,0 |
| Капуста сырая белокочанная | 60,0 |
| Капуста цветная | 16,0 |
| <i>Прочие овощи</i> | |
| Горох зеленый консервированный | 21,4 |
| Огурцы свежие | 16,4 |
| Морковь | 13,2 |
| Помидоры красные | 7,9 |
| Горох дробленый вареный | 5,0 |
| Перец сладкий | 4,9–7,4 |
| Фасоль вареная | 3,5 |
| Редис сырой | 2,2 |
| Картофель отварной | 2,1 |
| <i>Растительное масло</i> | |
| Оливковое масло | 48,5 |
| Масло соевое для салатов (гидрогенизированное) | 25,0 |
| Масло растительное подсолнечное | 5,1 |
| <i>Мясо, птица, колбасы</i> | |
| Цыплята | 4,0 |
| Баранина постная | 3,8 |
| Говядина постная тушеная | 1,6 |
| Сосиска говяжья | 1,6 |
| <i>Молочные продукты</i> | |
| Масло соленое сливочное | 7,0 |
| Сливки цельные | 3,3 |
| Сыр чеддер, швейцарский | 2,4 |
| Йогурт низкой жирности | 0,2 |
| Молоко 1% жирности | 0,08 |
| <i>Яйцо</i> | |
| Яйцо вареное | 0,4 |

Окончание приложения 4

| <i>Рыба, морепродукты</i> | |
|--|------|
| Тунец, консервированный без добавления масла | 0,3 |
| Лосось копченый | 0,15 |
| <i>Хлеб и мучные изделия</i> | |
| Хлеб белый | 3,2 |
| Печенье овсяное обезжиренное | 1,0 |
| Хлеб ржаной пониженной калорийности | 0,4 |
| Макароны | 0,1 |
| <i>Блюда из круп</i> | |
| Гречневая крупа приготовленная | 1,9 |
| Овсяная каша быстрого приготовления | 0,5 |
| Рис белый | 0,0 |
| <i>Фрукты</i> | |
| Чернослив | 59,5 |
| Сливы | 6,4 |
| Груша | 4,5 |
| Изюм без косточек | 3,5 |
| Абрикосы | 3,4 |
| Яблоки | 2,2 |
| Бананы | 0,5 |
| <i>Ягоды</i> | |
| Ежевика | 19,8 |
| Черника | 19,3 |
| <i>Орехи, семечки</i> | |
| Тыквенные семечки | 47,3 |
| Орехи кешью | 34,5 |
| Орехи фундук | 14,1 |
| Орехи грецкие | 2,8 |
| Подсолнечника семечки | 2,8 |
| Арахис | 0,0 |
| <i>Напитки</i> | |
| Какао, сухой порошок без сахара | 1,9 |
| Чай | 0,0 |
| <i>Конфеты, сахар, мед</i> | |
| Молочный шоколад | 9,2 |
| Карамель | 2,0 |
| Зефир, мармелад, мед, сахар | 0,0 |