

УДК 616-005.1-053.3-084-085-036.8

## ПОЗДНЯЯ ГЕМОРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ: ПРОБЛЕМА СУЩЕСТВУЕТ

В.Э. Маркевич, Е.К. Редько, И.Э. Зайцев, Н.П. Загородний, В.А. Петрашенко  
Сумской государственный университет, Сумы, Украина

**Late hemorrhagic disease of the newborn: the problem exists.**

**Markevich V.E., Redko E.K., Zaitsev I.E., Zagorodniy N.P., Petrashenko V.A.**

**Sumy State University, Sumy, Ukraine**

**The objective.** Literary data and own observations on issues of the late form hemorrhagic disease of the newborn to summarize and substantiate the necessity of its prevention.

**Patients and methods.** We presented 14 cases of late hemorrhagic disease of newborn, which were evaluated at Sumy region children's clinical hospital during 2011-2012. All infants were born full-term, were breast-fed, well-gaining weight. All the children had jaundice breast milk. None of the infants were not received a preventive dose of vitamin K after birth.

**Results.** Signs and symptoms of the patients were bleeding from the mucous membranes of the mouth, skin in places injections and ecchymosis in 14 babies (100%); light jaundice in 11 cases (78,6%); bulging fontanels (100%); convulsions in 11 (78,6%). Intracranial hemorrhage in 14 (100%) patients has been observed. The hemorrhage was intracerebral in 1 (7,1%) case, only subarachnoid in 9 (64,3%), combination of subdural and subarachnoid in 3 (21,3%), combination of intracerebral and intraventricular in 1 (7,1%). In 9 (64,3%) of the infants the disease were fatal in a state of severe degree cerebral coma. In 5 (35,7%) surviving infants developed severe neurological deficits.

**Conclusion.** Risk factors for late hemorrhagic disease of newborn are: the lack of prevention, breastfeeding, breast milk jaundice and cholestasis transient. Administration of vitamin K (1 mg) at birth can prevent intracranial bleeding and other hemorrhagic manifestations.

**Key words:** vitamin K, late hemorrhagic disease of newborn, intracranial bleeding, breast feeding.

**Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных: проблема существует**  
**Маркевич В.Э., Редько Е.К., Зайцев И.Э., Загородний Н.П., Петрашенко В.А.**  
**Сумской государственный университет, Сумы, Украина**

**Цель.** Обобщить литературные данные и собственные наблюдения по вопросам позднего варианта геморрагической болезни новорожденных и обосновать необходимость ее профилактики.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 14 стационарных карт детей с поздним вариантом геморрагической болезни, находившихся на лечении в Сумской областной детской клинической больнице и в ЦРБ Сумской области в течение 2011-2012 гг. Все младенцы родились доношенными, находились на грудном вскармливании и хорошо прибавляли в массе. У всех в анамнезе наблюдалась желтуха грудного молока. Никто из детей не получил профилактику геморрагической болезни витамином К после рождения.

**Результаты.** Заболевание манифестировало кровоизлияниями в слизистую полости рта, чаще экхимозами на коже, кровотечением из мест инъекций у 100% исследуемых детей; желтуха легкой степени при поступлении в стационар наблюдалась в 11 случаях (78,6%), напряжение родничка было в 100% случаев, судороги у 11 детей (78,6%). Внутрочерепные кровоизлияния развились у 14 (100%) детей: паренхиматозное у 1 (7,1%), субарахноидальное – у 9 (64,3%), сочетание субдурального с субарахноидальным – в 3 случаях (21,3%), сочетание паренхиматозного с желудочковым в 1 случае (7,1%). Из этих детей 9 (64,3%) погибли в состоянии тяжелой мозговой комы. У 5 (35,7%) выживших детей развился тяжелый неврологический дефицит.

**Заключение.** Факторами риска развития позднего варианта геморрагической болезни новорожденных являются: отсутствие профилактики заболевания после рождения, грудное вскармливание, желтуха грудного молока и транзиторный холестаз. Назначение 1 мг витамина К после рождения предупреждает развитие внутрочерепных кровотечений и других геморрагических проявлений.

**Ключевые слова:** витамин К, поздний вариант геморрагической болезни новорожденных, внутрочерепное кровотечение, грудное вскармливание.

**Адрес для корреспонденции:**

Маркевич Виталий Эдуардович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-15-25, E-mail: kafedrapediatrii@gmail.com

Немного истории и статистики. Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) была описана в 1894 г. доктором Таунсендом (Townsend) как «неклассическая гемофилия – спонтанные кровотечения у здоровых младенцев» [1]. В 1929 г. датский биохимик Хенрик Дам (Henrik Dam) выделил жирорастворимый витамин, предположив, что он является фактором, влияющим на свертываемость крови. В 1935 году витамин был назван витамином К (coagulations vitamin) из-за его роли в свертывании крови, а также определены витамин К-зависимые факторы свертывания – VII, IX и X. За эту работу Хенрику Даму и Эдварду Дойси (Edward Doisy) в 1943 г. была присуждена Нобелевская премия [2].

Синдром дефицита витамина К у младенцев традиционно известен, как «геморрагическая болезнь новорожденного» (ГрБН), но для более точного определения причины заболевания в зарубежной практике с 1999 года вместо ГрБН используется термин «витамин К-дефицитные кровотечения» (vitamin K deficiency bleeding – VKDB) [3].

Дефицит витамина К у детей первого полугодия жизни является значительной проблемой Всемирной Организации Здравоохранения [4]. Витамин К – недостаточность без кровотечения возникает у 50% детей младше 5 дней [5]. До 1960-х годов ГрБН считалась риском только раннего неонатального периода. В 1966 году появились первые сообщения из Таиланда о витамин К-дефиците у младенцев 4-8 недель жизни – теперь это известный поздний вариант геморрагической болезни новорожденных (ПВГрБН), или, late-VKDB. В 1977 Bhanchet и коллеги [6], подводя итоги исследований 93 пострадавших тайских младенцев, определили две особенности ПВГрБН: 1 – заболеванию подвержены дети, вскармливаемые исключительно грудным молоком (98% из числа исследуемых); 2 – высокая частота внутричерепных кровоизлияний (63% из числа исследуемых) у младенцев с ПВГрБН. В дальнейшем появилось много публикаций в Юго-Восточной Азии и Австралии, посвященных ПВГрБН, а в 1983 году McNinch et al. сообщили о «возвращении late-VKDB в Соединенное Королевство». Этот рост заболеваемости был приписан снижению практики витамин К-профилактики VKDB и усилению тенденции к «исключительно грудному вскармливанию».

С 1961 года Американской Академией Педиатрии рекомендована профилактика дефицита витамина К новорожденным [8]. Введение витамина К новорожденным является обязательным в США, Германии, Великобритании, Израиле, Японии. С начала 90-х годов в большинстве стран мира, в том числе и развивающихся, проводится профилактика геморрагической болезни [8]. Обязательной была эта мера и в Советском Союзе (всем детям сразу после рождения вводился викасол).

К сожалению, в настоящее время в Украине профилактика ГрБН у новорожденных на уровне родильных домов практически прекратилась. В результате, в течение последних 7-8 лет, значительно участились случаи развития ПВГрБН, что резко увеличило количество нетравматичес-

ких внутричерепных кровоизлияний у детей раннего возраста.

Статистические данные о частоте заболевания весьма разнообразны и зависят от страны, социума, и в первую очередь, от «обязательности» профилактики ГрБН в конкретной стране. Частота ПВГрБН, согласно обзору W.E. Hathaway (1987) [10], колеблется от 4 до 10 на 10 000 новорожденных (в Англии – 1:1200, Японии – 1:1700, Таиланде – 3:1200). Более поздние литературные источники свидетельствуют о значительном различии статистических данных в «западном и восточном мире»: 4-25 на 100000 и 25-80 на 100000 новорожденных соответственно. Без витамин К-профилактики заболеваемость ПВГрБН на 100000 рождений – 4,4 в Соединенном Королевстве, – 7,2 в Германии. Рутинная витамин К-профилактика при рождении привела к снижению распространенности ПВГрБН от 7 случаев на 100000 до 1,1 на 100000 живорожденных младенцев в Нидерландах [10]. Относительно частая встречаемость ПВГрБН в «восточном мире» объясняется распространенными домашними родами (Индия, Пакистан, Турция), родами в частных клиниках, где «витамин К-профилактика» не обязательна, а также отказом родителей от инъекции препарата. В странах, где профилактические меры не предпринимаются, ПВГрБН развивается у 130-150 младенцев на 100000 новорожденных [11]. По данным сообщений из США, распространенность ПВГрБН среди детей, вскармливаемых грудью, составляет около 20 случаев на 100000 живорождений без предварительной витамин К-профилактики и зависит от географического региона страны [5]. Согласно тому же источнику, в странах, где проводится витамин К-профилактика новорожденным, распространенность ПВГрБН среди младенцев, не получивших витамин К после рождения, схожа с данными Соединенных Штатов Америки.

Из числа заболевших ПВГрБН умирают 30-80% детей в результате массивных внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), а у выживших – в 50-90% случаев развиваются тяжелые неврологические осложнения [11,12]. Данных по проблеме ПВГрБН в украинских литературных источниках мы не нашли.

Дефицит витамина К предрасполагает к развитию ранней (первые 24 часа жизни), классической (2-7 сутки жизни) и поздней (в возрасте 2-24 недели) ГрБН. Факторами риска ранней ГрБН у новорожденного является назначение матери антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумарина), противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин и др.), антибиотиков широкого спектра действия, гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов, гепато- и энтеропатии, дисбиозы и дисбактериозы кишечника у матери. Классический вариант ГрБН развивается у 0,25-1,7% детей, не получивших сразу после рождения профилактику заболевания витамином К. Риск развития классической ГрБН обусловлен физиологическим снижением уровня витамин К-зависимых факторов

свертывания крови в возрасте 48-72 часов [5]. На наш взгляд, ранний и классический варианты ГрБН менее опасны фатальными последствиями, поскольку новорожденные в раннем неонатальном периоде, как правило, еще находятся под медицинским наблюдением.

Еще в начале прошлого века было замечено, что у детей, особенно первых трех месяцев жизни, которые кормятся только грудным молоком, различные заболевания гораздо чаще осложняются внутричерепными геморрагиями и другими проявлениями повышенной кровоточивости, чем у младенцев, находящихся на вскармливании коровьим молоком. Но несмотря на давно известные причины и разработанную профилактику данных состояний, у доношенных «грудничков», внешне совершенно здоровых, по-прежнему «спонтанно» возникают тяжелые кровоизлияния, в т.ч. внутричерепные [7, 12, 13].

Целью нашей работы является попытка обобщить данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся патогенеза, диагностики и лечения позднего варианта геморрагической болезни новорожденных, обосновать необходимость ее профилактики.

**Материал и методы.** Нами был проведен анализ 14 медицинских карт стационарных больных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев, находившихся в отделении интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации (ОИТАР) Сумской областной детской клинической больницы (СОБДКБ) и центральных районных больниц (ЦРБ) в 2011-2012 годах, с клиникой нетравматического внутричерепного кровоизлияния и геморрагического синдрома, как крайне тяжелого проявления ПВГрБН.

Все дети родились от матерей с нормально протекавшей беременностью, физиологических родов в сроке гестации 39-41 неделя, к груди приложены в течение часа после рождения, ранний неонатальный период проходил без особенностей, выписаны из родильных учреждений на 3-5 день жизни. Все вакцинированы против туберкулеза, 2 (14,3%) новорожденных получили первую вакцину от гепатита В. Профилактическое введение препарата витамина К не проводилось.

При изучении анамнестических данных исследуемой группы было выявлено, что дети родились с нормальной массой, находились на естественном вскармливании и хорошо набирали вес, опережая «формулу прибавки массы тела». У 10 младенцев (71,4%) наблюдалась желтуха легкой степени выраженности с 2-недельного возраста, у 3 из них она сохранялась до 2,5 месяцев жизни. Физическое и психомоторное развитие было удовлетворительным, диагностированная гипербилирубинемия расценивалась как «желтуха от грудного молока» I типа [14]; у 2 детей (14,3%) отмечались абдоминальные колики.

Поздний вариант ГрБН у большинства детей (64,3%) дебютировал на 2-м месяце жизни (у мальчиков в 2,5 раза чаще, чем у девочек: преобладающее число мальчиков в связи с рассматриваемой проблемой отмечают и другие

авторы [15, 16]). Только у одного ребенка (7,1%) клиника возникла в возрасте 3,5 месяца. Манифест заболевания в 86% случаев – появление спонтанных единичных экхимозов диаметром от 0,5 до 2 см на конечностях и туловище, в единичных случаях – кровоизлияния в полость рта, примесь крови в стуле «среди полного благополучия». Через 10-36 часов после развития геморрагического синдрома у всех младенцев внезапно возникал болезненный непродолжительный плач, рвота, вялость, безучастность, отказ от груди. У всех малышей отмечалась прогрессирующая бледность кожи, субфебрильная температура тела, которая сменялась гипотермией (35,5- 36,30С). В 11 (78,6%) случаях наблюдались судороги, что и служило поводом для обращения за медицинской помощью. Подобный манифест заболевания представлен во многих работах [11, 12, 15, 16].

Шестеро детей были доставлены «скорой помощью» в ОИТАР СОДКБ. В 2 случаях родители заболевших малышей вызвали педиатра на дом, и дети сначала были госпитализированы в диагностическое отделение СОДКБ. Жители сел (6 младенцев) госпитализировались в детские отделения ЦРБ, где находились от 3 до 12 часов, затем переводились в ОИТАР, из них трое остались под наблюдением в отделениях интенсивной терапии ЦРБ. В 78,6% случаев интенсивная терапия начата через 18-36 часов после появления первых признаков геморрагического синдрома, в остальных – еще позже.

При поступлении в реанимационное отделение дети находились в крайне тяжелом состоянии: у 8 (56,3%) средней тяжести, а у 6 (43,7%) – тяжелой степени мозговая кома; наблюдались нарушения легочной вентиляции с тенденцией к прекращению автоматического дыхания, расстройства гемостаза и центральной гемодинамики, тяжелая неврологическая симптоматика. Артериальное давление регистрировалось в пределах от 77/34 до 110/72 мм рт. ст.

У всех пациентов отмечалась резкая бледность кожи с цианотичным оттенком, кровоточивость из мест инъекций, у 6 (43,7%) – из желудочного зонда и эндотрахеальной трубки. Желтушный оттенок кожных покровов имели 11 (78,6%) малышей. У 6 (43,7%) детей стволовые рефлексы со слизистых (роговицы, глотки, трахеи) не вызывались. У всех детей большой родничок не пульсировал, выбухал над поверхностью костей черепа, был напряженным. У 3 (21,3%) детей отмечались приступы горметонии (тоническое напряжение мышц конечностей и туловища, возникающее на фоне мышечной атонии спонтанно или в ответ на раздражители). Схожие симптомы описывает практикующий врач А.И.Лобанов [14] и другие авторы [11, 12, 15, 16].

При проведении нейросонографии у 9 (64,3%) детей были выявлены субарахноидальные (СА) кровоизлияния, в 3 случаях (21,3%) субарахноидальные кровоизлияния сочетались с субдуральными (СД). По одному случаю –

сочетание паренхиматозного кровоизлияния с внутримозжечковым (ВЖК), и только паренхиматозное.

Результаты лабораторных показателей ликвора подтверждали наличие в нем крови. Спинномозговые пункции проводились через 2-3 дня после нормализации гемостаза и при условии отсутствия необратимого отека головного мозга.

Уровень гемоглобина у всех пациентов свидетельствовал об анемии. Количество тромбоцитов соответствовало норме только у 2-х детей (14,3%), у остальных было повышенным. Протромбиновый индекс (ПТИ) определялся у 1 (7,1%) ребенка и был снижен вдвое, у остальных (13 детей) протромбиновое время резко пролонгировано. Показатели фибриногена в пределах нормы отмечались у 5 (35,7%), у 3 (21,3%) были снижены, у 6 (42,7%) пациентов фибриноген достигал нулевой отметки. Прямой билирубин был относительно высоким у всех больных (от 4,2 до 25,4 ммоль/л).

С момента госпитализации 12 детей (85,7%) находились на искусственной вентиляции легких, продолжительность ИВЛ (от 1,5 до 15 суток) зависела от глубины коматозного состояния. Всем пациентам гемостатическая терапия началась с момента поступления: 1 мг/кг менадиона натрия (викасола) внутривенно, свежемороженая плазма в объеме 10-15 мл/кг; через 6-8 часов показатели свертываемости крови нормализовались, однако викасол вводился и в дальнейшем внутримышечно по 0,5 мг/кг дважды в сутки в течение 3 дней. Параллельно проводилась срочная коррекция ОЦК, нарушений метаболизма, противосудорожная и нейропротекторная терапия. В 8 случаях (56,3%) вследствие развития тяжелой анемии проводилось переливание эритроцитарной массы.

Несмотря на проведенную терапию, через 1-7 дней у 9 (64,3%) младенцев заболевание закончилось летальным исходом в состоянии тяжелой степени мозговой комы. У 5 выживших детей (35,7%) была констатирована умеренная мозговая кома и при переводе на амбулаторное лечение имелись глубокие неврологические осложнения.

При патологоанатомическом исследовании (проведено в 6 случаях) у всех детей были обнаружены внутримозжечковые кровоизлияния (ВЧК): в 5 случаях СА; в 1 – сочетание СА и СД.

**Обсуждение.** В процессе изучения и анализа клинических случаев ПВГрБН мы обнаружили, что всех детей объединяет ряд взаимосвязанных между собой анамнестических и клинических данных и факторов риска, которые могут способствовать возникновению ПВГрБН.

На момент заболевания все дети были в возрасте от 1 до 4 месяцев, из анамнеза известно, что все были здоровы, хорошо развивались, никто из них не имел патологии с риском развития ДВС – синдрома [16], все находились на естественном вскармливании и очень хорошо прибавляли в массе.

Среди полного благополучия геморрагический синдром и его последствия у всех пациентов развивались

остро – от нескольких часов до нескольких суток. Развитию ВЧК предшествовали «беспричинные» кровоподтеки на коже, петехиальная сыпь на твердом небе, стул с кровью. Наличие «светлого промежутка» от момента первых геморрагий (экхимозы и пр.) до появления ВЧК мы попытались объяснить тем, что депрессия факторов II, VII, IX, X возникает при К-гиповитаминозе не одновременно, а последовательно, что связано с различной продолжительностью циркуляции этих факторов. Период полувыведения фактора VII составляет всего 2-6 часов, поэтому он первым снижается при дефиците витамина К. Снижение уровня «полноценного» фактора VII вызывает кровоточивость смешанного, но в большей степени, синячкового типа, т.е. возникновение экхимозов. Затем следует снижение факторов IX и X, период полувыведения которых составляет соответственно 30-36 и 48 часов. Дефицит фактора IX дает наиболее опасную кровоточивость (гематомного типа), что у наших пациентов соответствовало возникновению массивных ВЧК. Фактор II (протромбин) снижается намного позже (период полувыведения около 96 часов). Недостаточность факторов II и X менее опасна и дает кровоточивость синячкового типа. После введения препарата витамина К в том же порядке происходит и восстановление уровня витамин К-зависимых факторов: быстро нормализуется фактор VII, позже – IX и X, а затем сохраняется дефицит только фактора II [17].

В представленных случаях исключительно грудное вскармливание, желтуха от грудного молока и последующий транзиторный холестаз явились «провокаторами» ПВГрБН при отсутствии ее профилактики.

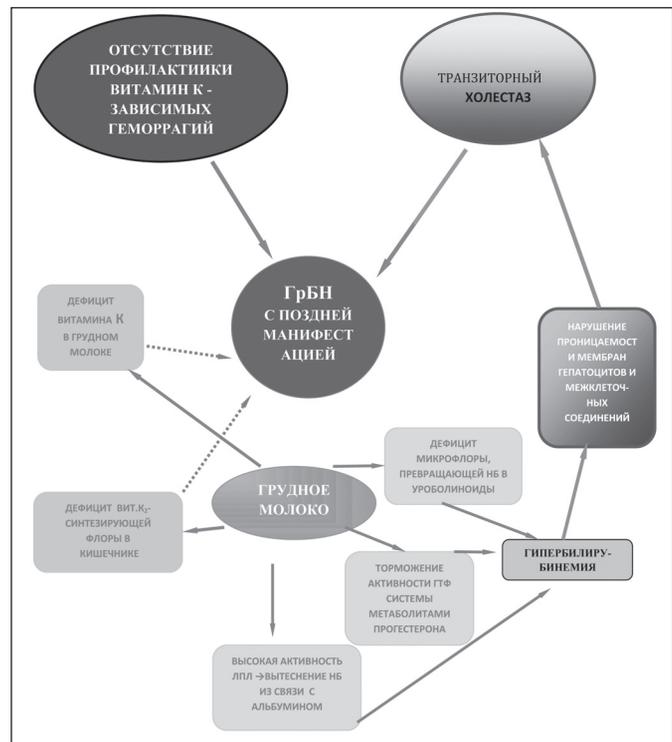
**Первый (основной) фактор риска ПВГрБН** – отсутствие профилактики дефицита витамина К. Биологическая роль витамина К заключается в активировании процесса  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине B (IX фактор) и факторе Стюарт—Проуэра (X фактор), а также в антипротеазах C и S плазмы, участвующих в антисвертывающих механизмах. При недостатке витамина К исходные полипептиды факторов II, VII, IX и X-факторы (Protein induced by vitamin K-absence — PIVKA) синтезируются в гепатоцитах новорожденного с обычной интенсивностью и в нормальных количествах, но остаются структурно незавершенными и не способны связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови [2, 8, 9, 13, 18]. У новорожденных в возрасте 48-72 часов, как правило, происходит снижение уровня факторов II, VII, IX и X (риск развития классической ГрБН), а затем постепенно уровень этих факторов приближается к адекватному по мере заселения кишечника нормальной микрофлорой. Введение внутримышечно 1 мг витамина К доношенному ребенку сразу после рождения обеспечивает формирование полноценных факторов свертывания II, VII, IX, X в течение 10-12 недель жизни [19] и снижает вероятность развития ПВГрБН.

**Второй фактор риска ПВГрБН** – грудное вскармливание. В физиологических условиях витамин К1 (филлохинон) поступает в организм младенца с грудным молоком и дополнительно синтезируется в кишечнике в виде витамина К2 (менахинон). Витамин К очень плохо проникает через плаценту (к плоду поступает только 10% материнского витамина К, и уровни его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери) [20]. Грудное молоко – плохой источник витамина К, но все же прикладывание младенца к груди сразу после рождения обеспечивает необходимый минимум витамина К для конечной фазы превращения незавершенных полипептидных «заготовок» факторов (PIVKA) в полностью сформированные факторы свертывания. Суточная потребность детей первых недель жизни в витамине К 10-15 мкг, а в дальнейшем, до года, – 1 мкг/кг; в молозиве и женском молоке витамина К содержится в среднем 2 мкг/л, в коровьем молоке – до 10 мкг/л, а в адаптированных молочных смесях – до 50 мкг/л [21]. Следовательно, материнское молоко не может полностью обеспечить новорожденного витамином К. При естественном вскармливании кишечник заселяется *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium* – флорой, практически не способной синтезировать витамин К2. Синтез витамина К2 в кишечнике происходит преимущественно *Bacteroides fragilis* и некоторыми *Escherichia coli* – флорой, которая более активно и успешно заселяется при искусственном вскармливании. Недостаточное образование в кишечнике ребенка витамина К – важное звено патогенеза ПВГрБН [12, 22, 23].

Желтуха, связанная с грудным молоком, – **третий фактор риска ПВГрБН** – встречается у 10-20% детей до 4-недельного возраста, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Максимальные значения билирубина в этом случае ≈ 256 мкмоль/л [14]. Основные причины гипербилирубинемии – усиленная резорбция непрямого билирубина в кишечнике вследствие высокой активности фермента грудного молока β-глюкуронидазы, а также – дефицит микрофлоры, превращающей свободный билирубин в уробилиноиды. Примерно у 2% младенцев желтуха грудного молока сохраняется от 6 недель до 3 месяцев. Гипербилирубинемия на фоне морфофункциональной незрелости гепатобилиарной системы у детей раннего возраста оказывает токсическое воздействие на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток, что приводит к нарушению проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений. Развивается неонатальный, или транзиторный холестаза – **четвертый фактор риска ПВГрБН**. При синдроме холестаза уменьшается количество желчи, поступающей в кишечник, что приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Естественный витамин К всасывается в тонкой кишке при обязательном наличии в ней желчи и жира. Уменьшение тока желчи приводит к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, обеспечивая еще больший дефицит витамина К, что ведет к прогрессирующей

депрессии факторов II, VII, IX, X. Лабораторно эта депрессия начинает четко выявляться уже на 5-7 день после прекращения нормального поступления желчи в кишечник, а склонность к геморрагиям появляется на 12-18 день [7, 14, 24, 25, 26].

Мы попытались схематически представить механизм развития ПВГрБН (рис.1).



**Рис. 1. Патогенез позднего варианта геморрагической болезни новорожденных**

Лабораторные маркеры дефицита витамина К – снижение ПТИ или удлинение ПТВ, а также удлинение АПТВ – должны быть обязательно исследованы у любого ребенка с синдромом холестаза, что позволит своевременно назначить витамин К (викасол) – 1мг/кг – до нормализации показателей коагулограммы и тем самым предупредить развитие кровотечений и кровоизлияний [28].

На наш взгляд, у новорожденных детей при предполагаемом грудном вскармливании профилактика ПВГрБН особенно актуальна. При выписке новорожденных из родильного учреждения родителям необходимо разъяснить важность срочного обращения к врачу в случае обнаружения у ребенка первого полугодия жизни манифестных признаков ПВГрБН (экхимозы и пр.). Участковые педиатры, семейные врачи должны уделять особое внимание детям с желтухой от грудного молока и, в случаях развития у младенцев транзиторного холестаза, обязательно назначить препарат витамина К. В случаях появления у ребенка манифестных признаков ПВГрБН, показана срочная госпитализация в ОИТАР.

Приглашаем практических врачей – педиатров, неонатологов, сотрудников профильных кафедр принять участие в дискуссии, поделиться своим опытом и наблюдениями.

**Выводы**

Частота развития ПВГрБН в современных условиях без применения профилактики витамином К  $\approx$  140 : 100000 рожденных живыми детей.

Возникновению ПВГрБН подвержены доношенные дети, у которых имеется сочетание следующих факторов: отсутствие профилактического введения препаратов витамина К, грудное вскармливание, желтуха от грудного молока и транзиторный холестаз.

Первыми симптомами заболевания являются спонтанные экхимозы на коже, слизистой полости рта, появление примеси крови в стуле на фоне полного благополучия. Через 10-36 часов возникает ВЧК (чаще субарахноидальное), его развитие сопровождается резким беспокойством ребенка, судорогами, нарушением витальных функций вплоть до развития коматозного статуса. Исходами ПВГрБН является летальный (64,3% в нашем исследовании) или инвалидность из-за значительного неврологического дефицита. Предотвращением развития ПВГрБН является профилактическое однократное введение новорожденным препарата витамина К.

**Литература**

1. Gelston C.F. On the etiology of hemorrhagic disease of the newborn. Arch Pediatr Adol Med. Oct 1921; 22:7.
2. Hougie C., Barrow E.M., Graham J.B. Stuart clotting defect. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called stable factor (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency. J Clin Invest. Mar 1957; 36(3): 96.
3. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. 2000. Reviewers.
4. Shearer M.J. Vitamin K- metabolism and nutriture. Blood Revs. 1992;6: 92-104.
5. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late Vitamin K deficiency bleeding in infants: The 5th nation-wide survey in Japan. J.Pediatr Intern. Dec 2011; 53(6): 897-901.
6. Blanchet P., Tuchinda S., Hathirat P. et al. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency. A survey of 93 affected infants. Clin. Pediatr. 1977;16: 992-998.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. Pediatrics. 1961; 28: 501-507.
8. Victora C. Vitamin K deficiency and haemorrhagic disease of the newborn: a public health
9. problem in less developed countries? UNICEF Staff Working Papers; Evaluation, Policy, and Planning Series. New York: UNICEF. Feb 1997.
10. W. E. Hathaway. New insights on vitamin K. Hematology/Oncology Clinics of North America. Oct 1987; 1(3): 367-379.
11. Cornelissen E.A.O, Hirasing R.A., Monnens L.A. Prevalence of hemorrhages due to vitamin K deficiency in The Netherlands 1992-1994. Ned Tijdschr Geneesk. 1996;140: 935-937.
12. Puneet A. Pooni, Daljit Singh, Harmesh Singh and B.K. Jain. Department of Pediatrics, Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab, India. Evaluate of the clinical profile and outcome in late hemorrhagic disease of the newborn. Manuscript. 2002. [Medline].
13. Ayfer Gözü Pirinccioglu, Fuat Gurkan, Mehmet Bosnak, Hamit Acemoglu, Mehmet Davutoglu. Intracranial hemorrhage: Clinical and demographic features of patients with late hemorrhagic disease. J Pediatr Intern. Feb 2011; 53(1): 68-71.
14. Лобанов, А. И., Лобанова О.Г. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 1:167-171.
15. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline on the Management of Hyperbilirubinemia. Pediatrics. July 2004; 114(1):297-316.
16. Ozdemir M.A., Karakukcu M., Per H., Unal E., Gumus H., Patiroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. Childs Nerv Syst. Feb 2012;28(2):247-251.
17. Rehana Majeed, Yasmeen Memon, Farrukh Majeed. Clinical presentation of late haemorrhagic disease of Newborn. Pak J Med Sci. 2008; 24(1): 52-55.
18. Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М: Изд-во Медицина; 1985; 2: 278-279.
19. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. Wien Med Wochenschr. 2008;158(13): 385-395.
20. 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; 121:857-863.
21. Sutherland J.M., Glueck H.I., Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn: breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. Am J Dis Child. 1967;113:524-529.
22. Haroon V., Shearer M., Rahim S. et al. The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cow's milk

- and infant formula foods determined by high performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982;112:1105-1117.
23. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency. *Microbiol Immunol.* 1985;29(3):243-250.
  24. Gibbons R.J., Engle L.P. Vitamin K compounds in bacteria that are obligate anaerobes. *Science* Dec 1964;146:1307-1309.
  25. Frederick J. S. Neonatal Cholestasis. *Pediatrics in Review* 2004; 25:388-396.
  26. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии* 2005; 1:33-39.
  27. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Детская гастроэнтерология. М: Изд-во РАМН; 2009; 11: 306-351.*
  28. Akiyama H., Okamura Y., Nagashima T., et al. Intracranial hemorrhage and vitamin K- deficiency associated with biliary atresia: summary of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2006; 42(6):62-67.
  8. Victora C. Vitamin K deficiency and haemorrhagic disease of the newborn: a public health
  9. problem in less developed countries? UNICEF Staff Working Papers; Evaluation, Policy, and Planning Series. New York: UNICEF. Feb 1997.
  10. W. E. Hathaway. New insights on vitamin K. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* Oct 1987; 1(3): 367-379.
  11. Cornelissen E.A.O, Hirasig R.A., Monnens L.A. Prevalence of hemorrhages due to vitamin K deficiency in The Netherlands 1992-1994. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;140: 935-937.
  12. Puneet A. Pooni, Daljit Singh, Harmesh Singh and B.K. Jain. Department of Pediatrics, Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab, India. Evaluate of the clinical profile and outcome in late hemorrhagic disease of the newborn. Manuscript. 2002. [Medline].
  13. Ayfer Gözü Pirinccioglu, Fuat Gurkan, Mehmet Bosnak, Hamit Acemoglu, Mehmet Davutoglu. Intracranial hemorrhage: Clinical and demographic features of patients with late hemorrhagic disease. *J Pediatr Intern.* Feb 2011; 53(1): 68-71.
  14. Lobanov, A. I., Lobanova O.G. Gemorragicheskaya bolezn novorozhdennykh s pozdnim debyutom. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011; 1:167-171.
  15. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline on the Management of Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* July 2004; 114(1):297-316.
  16. Ozdemir M.A., Karakukcu M., Per H., Unal E., Gumus H., Patiroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv Syst.* Feb 2012;28(2):247-251.
  17. Rehana Majeed, Yasmeen Memon, Farrukh Majeed. Clinical presentation of late haemorrhagic disease of Newborn. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(1): 52-55.
  18. Barkagan Z.S., Idelson L.I., Vorobyev A.I. Rukovodstvo po gematologii. M: Izd-vo Meditsina; 1985; 2: 278-279.
  19. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(13): 385-395.
  20. 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; 121:857-863.
  21. Sutherland J.M., Glueck H.I., Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn: breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child.* 1967;113:524-529.

## References

1. Gelston C.F. On the etiology of hemorrhagic disease of the newborn. *Arch Pediatr Adol Med.* Oct 1921; 22:7.
2. Hougie C., Barrow E.M., Graham J.B. Stuart clotting defect. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called stable factor (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency. *J Clin Invest.* Mar 1957; 36(3): 96.
3. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. 2000. Reviewers.
4. Shearer M.J. Vitamin K- metabolism and nutriture. *Blood Revs.* 1992;6: 92-104.
5. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late Vitamin K deficiency bleeding in infants: The 5th nation-wide survey in Japan. *J.Pediatr Intern.* Dec 2011; 53(6): 897-901.
6. Blanchet P., Tuchinda S., Hathirat P. et al. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency. A survey of 93 affected infants. *Clin. Pediatr.* 1977;16: 992-998.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961; 28: 501-507.

22. Haroon V., Shearer M., Rahim S. et al. The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cow's milk and infant formula foods determined by high performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982; 112:1105-1117.
23. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency. *Microbiol Immunol.* 1985;29(3):243-250.
24. Gibbons R.J., Engle L.P. Vitamin K compounds in bacteria that are obligate anaerobes. *Science* Dec 1964; 146:1307-1309.
25. Frederick J. S. Neonatal Cholestasis. *Pediatrics in Review* 2004; 25:388-396.
26. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V. i dr. Algoritm differentsialnoy diagnostiki sindroma kholestaza u novorozhdennykh i detey pervykh mesyatsev zhizni. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii* / 2005; 1:33-39.
27. Mukhina Yu.G., Degtyareva A.V. Kholestaz u novorozhdennykh i detey pervykh mesyatsev zhizni. *Detskaya gastroenterologiya.* M: Izd-vo RAMN; 2009; 11: 306-351.
28. Akiyama H., Okamura Y., Nagashima T., et al. Intracranial hemorrhage and vitamin K- deficiency associated with biliary atresia: summary of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2006; 42(6)62-67.

**Сведения об авторах:**

**Маркевич Виталий Эдуардович** – д. м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-15-25, E-mail: kafedrapediatricii@gmail.com

**Редько Елена Костянтиновна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-32-46, E-mail: kafedrapediatricii@gmail.com

**Зайцев Игорь Эдуардович** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-32-46, E-mail: kafedrapediatricii@gmail.com

**Загородний Николай Петрович** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-32-46, 24-04-98, E-mail: kafedrapediatricii@gmail.com

**Петрашенко Виктория Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом медицинской генетики медицинского института Сумского государственного университета. Адрес: 40031, г. Сумы, ул. Ковпака, 22. Тел.: (0542) 24-32-46, E-mail: kafedrapediatricii@gmail.com

© В.Э. Маркевич, Е.К. Редько, И.Э. Зайцев, Н.П. Загородний, В.А. Петрашенко, 2013