

# Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению

Е. М. Рашкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-3235-6046>, [rashkova.elena@mail.ru](mailto:rashkova.elena@mail.ru)

А. А. Шакирова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2823-8526>, [shakirovanny@gmail.com](mailto:shakirovanny@gmail.com)

Е. А. Саркисян<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, [heghinesarg@gmail.com](mailto:heghinesarg@gmail.com)

Л. А. Левченко<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0172-0520>, [levchenko.doctor@gmail.com](mailto:levchenko.doctor@gmail.com)

С. В. Черкасова<sup>1, 2</sup>, [cherkasovasv@mail.ru](mailto:cherkasovasv@mail.ru)

Е. И. Шабельникова<sup>1</sup>, [eishabelnikova@rambler.ru](mailto:eishabelnikova@rambler.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

## Резюме

**Введение.** Геморрагическая болезнь новорожденных – патологическое состояние новорожденных и детей первых месяцев жизни, обусловленное дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови и проявляющееся повышенной кровоточивостью. Частота возникновения геморрагической болезни новорожденных варьирует в разных регионах мира, в России, согласно литературным данным, она составляет от 0,25% до 1,7%. Для геморрагической болезни новорожденных характерно развитие кровотечений и кровоизлияний, которые негативно влияют на функцию и в дальнейшем на развитие ряда органов и систем ребенка, в особенности на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт. Основываясь на этиологии развития заболевания, геморрагическая болезнь новорожденных классифицируется на первичную (идиопатическую) и вторичную. В зависимости от возраста дебюта выделяют раннюю, которая проявляется в первые 24 часа жизни, классическую (развивается на 2-7 сутки) и позднюю, проявляющуюся после 1 недели жизни (редко возникает до шести месяцев жизни, а некоторые авторы указывают возраст детей до 1 года), формы геморрагической болезни новорожденных. Ключевым приоритетом неонатологов является выделение из числа родившихся детей новорожденных, составляющих группу риска по геморрагической болезни новорожденных с целью профилактического введения им витамина К, что позволяет предотвращать тяжелые нежелательные последствия заболевания. Генетическое исследование методом логистического регрессионного анализа подтвердило более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при полиморфизмах в гене *VKORC1*, отвечающем за связывание витамина К<sub>1</sub> цистеином и, таким образом, за снижение его концентрации у носителей данного гена. Несмотря на вариабельность в подходах к дозам, способам и срокам введения, парентеральное введение витамина К – единственный надежный и предпочтительный способ профилактики данного заболевания. В случае развития геморрагической болезни новорожденных в настоящее время разработаны современные подходы к диагностике и лечению данной патологии.

**Результаты.** В статье приводятся современные подходы к профилактике, диагностике и терапии витамин К-зависимой геморрагической болезни новорожденных.

**Ключевые слова:** витамин К, геморрагическая болезнь новорожденных, геморрагический синдром.

**Для цитирования:** Рашкова Е. М., Шакирова А. А., Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Черкасова С. В., Шабельникова Е. И. Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 57–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.007>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment

Elena M. Rashkova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-3235-6046>, [rashkova.elena@mail.ru](mailto:rashkova.elena@mail.ru)

Anna A. Shakirova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2823-8526>, [shakirovanny@gmail.com](mailto:shakirovanny@gmail.com)

Heghine A. Sarkisyan<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, [heghinesarg@gmail.com](mailto:heghinesarg@gmail.com)

Lyudmila A. Levchenko<sup>1, 2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0172-0520>, [levchenko.doctor@gmail.com](mailto:levchenko.doctor@gmail.com)

Svetlana V. Cherkasova<sup>1, 2</sup>, [cherkasovasv@mail.ru](mailto:cherkasovasv@mail.ru)

Ekaterina I. Shabelnikova<sup>1</sup>, [eishabelnikova@rambler.ru](mailto:eishabelnikova@rambler.ru)

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia

### Abstract

**Background.** Hemorrhagic disease of the newborn is a pathological condition in newborns and children during the first months of life, caused by vitamin K deficiency of dependent blood coagulation factors and manifested by increased bleeding. The incidence of hemorrhagic disease of the newborn varies in different regions of the world, in Russia, according to the literature data, it ranges from 0.25 to 1.7%. Hemorrhagic disease of the newborn is characterized by the development of bleeding and hemorrhage, which negatively affect the function and further development of a number of organs and systems of the child, especially the central nervous system and the gastrointestinal tract. Based on the etiology of the development of the disease described above, HDN is classified into primary (idiopathic) and secondary. Depending on the age of onset, early is distinguished – it manifests itself in the first 24 hours of life, classical – develops on the 2-7th day and late, manifesting itself after 1 week of life (rarely occurs at the age of up to 6 months of life, and some authors indicate the age children under 1 year of age) hemorrhagic disease of the newborn forms. The key priority of neonatologists is to single out from the number of born children, newborns who are at risk for HRD for the purpose of prophylactic administration of vitamin K to them, which will prevent severe undesirable consequences of the disease. A genetic study using logistic regression analysis confirmed a higher risk of intraventricular hemorrhages in newborns with polymorphisms in the *VKORC1* genes, which is responsible for the binding of vitamin K1 to cysteine, and thus for a decrease in its concentration in carriers of this gene. Despite the variability in approaches to doses, methods and timing of administration, parenteral administration of vitamin K is the only reliable and preferred way to prevent this disease. In the case of the development of hemorrhagic disease of the newborn, modern approaches to the diagnosis and treatment of this pathology have been developed.

**Results.** The article presents modern approaches to the prevention, diagnosis and therapy of vitamin K-dependent hemorrhagic disease of the newborn.

**Keywords:** vitamin K, hemorrhagic disease of newborns, hemorrhagic syndrome.

**For citation:** Rashkova E. M., Shakirova A. A., Sarkisyan H. A., Levchenko L. A., Cherkasova S. V., Shabelnikova E. I. Hemorrhagic disease of the newborn: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.007>

**Conflict of interests.** Not declared.

Первые упоминания о геморрагической болезни новорожденных (ГрБН) появились еще в XVII веке, когда врач того времени, Francois Mauriceau, описывал кровотечения у новорожденных, возникшие без видимого повреждения. Позднее, в 1893 г., Chartes Townsend задокументировал 50 случаев нарушения свертываемости крови, которые возникали у 0,6% живорожденных доношенных младенцев, в большинстве своем на 2-3 день жизни. Помимо того, С. Townsend провел дифференциальную диагностику выявленного им заболевания с гемофилией. Так, кровоточивость при описываемой патологии развивалась на вторые-третьи сутки жизни, клинические проявления ограничивались неонатальным периодом и отсутствовала семейная предрасположенность к развитию данного заболевания [1, 2].

В настоящий момент ГрБН, или так называемый витамин К-дефицитный геморрагический синдром (ВКГС), изучен достаточно хорошо и представляет собой заболевание, характеризующееся кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни ввиду дефицита II (протромбин),

VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса), X (фактор Стюарта — Прауэра) факторов свертывания крови, активность которых зависит от витамина К [2-4]. Данное патологическое состояние способно приводить к тяжелым последствиям для здоровья детей и требует особого внимания со стороны неонатологов, педиатров, хирургов и реаниматологов.

В данной статье мы попытались отразить современные сведения об особенностях эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, актуальных подходах к диагностике, лечению и профилактике ГрБН.

### Эпидемиология

Установлено, что распространенность ГрБН не зависит от пола и расы ребенка. Частота же ее возникновения отличается в различных регионах мира. Так, в России заболеваемость находится в пределах от 0,25% до 1,7%; в США в случае отказа от профилактических мероприятий она колеблется от 250 до 1700 на 100 тыс. новорожденных [5]; в Австралии заболеваемость более низкая – 0,84 на 100 тыс. живорожденных [6].

Поздняя форма ГрБН встречается реже: в России частота колеблется от 4,4 до 7,2 случая на 100 тыс. новорожденных [2, 3]; тогда как в зарубежных странах иные показатели: в Швейцарии в среднем – 0,87, в Нидерландах – 1,8 [7, 8], в Австралии – 0,61 на 100 тыс. живорожденных [6]; в Канаде после введения витамина К расчетная заболеваемость выявляется на уровне около 1 случая на 140 000–170 000 рожденных живыми [9]; в Непале же при отсутствии профилактики витамином К встречаемость ГрБН превышает вышеуказанные значения и составляет от 5 до 80 на 100 тыс. новорожденных детей [10]. Таким образом, очевиден положительный эффект профилактических мероприятий для предупреждения развития ВКГС у детей первых недель жизни.

### Патогенез и предрасполагающие факторы

«Витамин К» – общее название семейства соединений с общей химической структурой 2-метил-1,4-нафтохинона, которые относятся к жирорастворимым и гидрофобным витаминам, необходимым для гамма-карбоксилирования II, VII, IX, X факторов свертывания крови, протеинов С и S.

Установлено, что фактор:

II (протромбин) является гликопротеидом, образуется клетками печени при участии витамина К;

VII (конвертин) синтезируется в печени при участии витамина К, требуется для образования тканевой протромбиназы;

IX (фактор Кристмаса, или антигемофильный глобулин В) образуется в печени в присутствии витамина К, требуется в первой фазе гемокоагуляции;

X (фактор Стюарта – Прауэра) синтезируется в печени при участии витамина К, участвует в формировании и входит в состав тканевой и кровяной протромбиназ.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30–60% от этого показателя у взрослых. Протеин С является одним из наиболее важных белков – факторов антикоагулянтной (противосвертывающей) системы крови. Синтез данного белка происходит в печени и является витамин К-зависимым. Протеин С находится в постоянной циркуляции в крови в неактивном состоянии. Его активация происходит при воздействии комплекса тромбина и тромбомодулина на поверхности неповрежденных эндотелиальных клеток и тромбоцитов. В активной форме протеин С частично разрушает и инактивирует неферментные факторы свертывания крови Va и VIIIa. Осуществление ферментативного действия протеина С происходит в присутствии его кофактора – протеина S. Он представляет собой витамин К-зависимый неферментный кофактор, синтезируемый в печени и циркулирующий в кровотоке. В результате описанных взаимодействий происходит угнетение процессов свертывания крови, а также косвенно активируются процессы противосвертывающей системы (фибринолиза) [2].

Существует несколько природных и синтетических форм витамина К:

- витамин К<sub>1</sub> поступает преимущественно из листовой зелени и овощей;
- витамин К<sub>2</sub> продуцирует кишечная флора и ферментированные продукты;
- витамин К<sub>3</sub> (менадион) – синтетическая форма витамина К [2].

Дефицит витамина К приводит к истощению запасов филлохинона в печени, снижению уровня витамина К<sub>1</sub> в плазме, повышению уровня эпоксида К<sub>1</sub>, появлению некарбоксилированного белка (PIVKA), снижению уровня функционирующих витамин К-зависимых факторов свертывания и удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени [5]. Витамин К<sub>2</sub> в основном синтезируется кишечной микрофлорой, которая у новорожденных крайне бедна. Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к шестой неделе жизни.

Для новорожденных источник витамина К – грудное молоко, смесь либо поступление в виде лекарственного препарата. При этом его содержание в грудном молоке ниже, чем в смеси [4, 11]. К тому же витамин К плохо транспортируется через плаценту, и дети рождаются с низкими или неопределяемыми концентрациями витамина К и повышенным содержанием белка PIVKA (некарбоксилированной формы протромбина) или PIVKA II (декарбоксипротромбин) с низкой чувствительностью [5]. Содержание белков, как правило, нормализуется в первые месяцы жизни [11].

В зависимости от этиологии различают первичную или вторичную ГрБН. При первичной единственной причиной развития патологии является исключительно грудное вскармливание и отсутствие профилактики витамином К [12], в то время как при вторичном типе диагностируются дополнительные факторы риска, нарушающие действие витамина К:

1) со стороны матери – прием женщиной во время беременности непрямым антикоагулянтов, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств, тяжелые поражения печени и кишечника, а также фетоплацентарная недостаточность, гестоз, преэклампсия [13];

2) со стороны плода – синдром мальабсорбции, муковисцидоз, целиакия, атрезия желчевыводящих путей, гепатит, холестатические желтухи, кистозный панкреатит, кистозный фиброз поджелудочной железы [2, 4].

### Классификация

Основываясь на этиологии развития заболевания, описанной выше, ГрБН разделяют на первичную (идиопатическую) и вторичную. Помимо того, имеется клиническая классификация, предложенная в 1999 г. Международным обществом по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis), на основании которой выделяют формы ГрБН в зависимости от возраста дебюта:

- раннюю – проявляется в первые 24 часа жизни;
- классическую – развивается на 2–7 сутки;
- позднюю, проявляющуюся после первой недели жизни (редко возникает в возрасте до шести месяцев, а некоторые авторы указывают возраст детей до 1 года) [2]. В МКБ-10 геморрагическая болезнь плода и новорожденного кодируется под номером P53.

### Клиническая картина

Особенности клинических проявлений варьируют в зависимости от формы ГрБН.

- Ранняя форма ГрБН проявляется кровотечением из пупочной культи, внутричерепными, внутригрудными, внутрибрюшными, поднадкостничными (кефалогематома) крово-

излияниями. Описаны случаи, когда данная патология возникла еще до родов и проявлялась кровоизлияниями в ткани головного мозга, петехиями и экхимозами на коже с момента рождения ребенка. Как правило, данная форма заболевания является следствием медикаментозной терапии матери.

- При классической форме ГрБН на первый план выходят желудочно-кишечные, носовые кровотечения, кровоизлияния в надпочечники, внутричерепные и кожные проявления (петехии и экхимозы по всему телу), возможно кровотечение из культи пуповины или пупочной ранки. Это наиболее распространенная форма.

- При поздней форме ГрБН основным признаком являются внутричерепные кровоизлияния, вместе с ними могут присутствовать кожные проявления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Причиной могут быть провоцирующие заболевания или отсутствие профилактических инъекций витамина К ребенку [2].

Для полноты понимания клинической картины ГрБН мы обращаем ваше внимание на более детальную манифестацию со стороны различных органов и систем ребенка. Так, часто наблюдаемые кожные проявления ГрБН заключаются в возникновении кровотечений из культи пуповины и пупочной ранки; проявляются множественными петехиями и экхимозами на коже и слизистых; кроме того, наблюдается кровоточивость слизистых оболочек и «подтекания» из мест инъекций. Возможны кровотечения у мальчиков после обрезания [15]. Проявлением со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) бывают кровотечения, характеризующиеся рвотой с примесью крови по типу кофейной гущи (гематемезис) или меленой (черный дегтеобразный стул); редко заболевание сопровождается образованием эрозий слизистых оболочек ЖКТ (двенадцатиперстной кишки и пилоруса). При выраженном желудочно-кишечном кровотечении выявляется повышение билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) как следствие массивного гемолиза эритроцитов в пищеварительном тракте под действием желудочного сока. Данное состояние сопровождается длительной желтухой. Могут возникать также внутренние кровотечения, чаще всего в паренхиму печени, надпочечников, селезенки и легких, что является прогностически неблагоприятным фактором.

Со стороны дыхательной системы возможны носовые и легочные кровотечения, последние требуют респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких, ИВЛ) и проявляются нарастающим геморрагическим отделяемым из эндотрахеальной трубки [15].

При поражении нервной системы ребенка может быть самое опасное проявление ГрБН – внутричерепное кровотечение, которое характеризуется вялостью ребенка, взбучением родничков, снижением частоты дыхания, изменением сознания, судорогами и/или бледностью [16]. Внутричерепные кровотечения у новорожденного бывают в виде субарахноидального, субдурального кровоизлияния, паренхиматозного или внутрижелудочкового кровотечения с последующим развитием как транзиторной, так и постоянной гидроцефалии. При этом в большинстве случаев внутричерепные кровоизлияния возможны в нескольких местах, что нередко приводит к многоуровневому поражению желудочковой системы мозга ребенка. Поэтому в практике неонатолога, педиатра, реаниматолога важно при появлении симптоматики острой

внутричерепной гипертензии у младенцев от одного до двух месяцев исключить внутричерепное кровоизлияние [17]. В ряде случаев поражение нервной системы может быть единственным его проявлением [18].

При ГрБН иногда страдает и опорно-двигательная система, так как дефицит витамина К приводит к более низкой выработке остеокальцина и, как следствие, повышению риска возникновения переломов (чаще трубчатых костей) [19].

Дети с поздней ГрБН поступают в отделение реанимации новорожденных с жалобами на снижение двигательной активности, мышечную гипотонию, вялость или отсутствие сосательного рефлекса [3]. Тяжелые формы заболевания клинически проявляются внутричерепными кровоизлияниями у детей, не получавших витамин К сразу после рождения [2, 4]. При этом тяжелые формы могут развиваться как на фоне полного благополучия, так и на фоне патологии в родах или после рождения. Дефицит витамина К в дальнейшем отражается на функции и развитии ряда органов и систем младенца [14].

### Осложнения

Согласно данным литературы на фоне течения ГрБН у преждевременно рожденных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III-IV степени имеется высокий риск возникновения постгеморрагической гидроцефалии, центральных параличей и ментальных нарушений [17]. Также после перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний на фоне течения ГрБН у 55% новорожденных выявляются психоневрологические нарушения. В 30% случаев внутрижелудочковые кровоизлияния при ГрБН приводят к инвалидизации детей в раннем детском возрасте, а в 70% – в последующие возрастные периоды.

### Диагностика

Диагноз ставят на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных и подтверждают данными лабораторных исследований. Лабораторная диагностика ГрБН базируется на изменениях в коагулограмме [3]. Характерно снижение активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови: гипокоагуляция по внутреннему пути (удлинение АЧТВ); гипокоагуляция по внешнему пути (удлинение протромбинового, или тромбопластинового, времени); протромбин по Квику меньше 60%. При этом уровни фибриногена, фактора Виллебранда, тромбоцитов остаются в пределах референсных значений [2]. Также имеются возможности генетического исследования: логистический регрессионный анализ подтвердил более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при полиморфизмах генов *VKORC1* (комплекс 1-эпоксидредуктазы витамина К) — дикий тип по сравнению с носителями аллеля 1639A [26]. *VKORC1* представляет собой четыре строго консервативных остатка цистеина (среди всех видов C43, C51, C132 и C135), способных связывать витамин К<sub>1</sub> в эпоксидном и хиноновом состоянии, снижая уровень витамина К [20].

Широкое использование инструментальных исследований, в частности нейросонографии, позволило выделить антен-, интра- и постнатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний и уточнить время возникновения очагов повреждения мозговой паренхимы. Применение магнитно-резонансной томографии дает возможность детализировать топографию и размеры внутрижелудочковых кровоизлияний,

диагностировать сопутствующие изменения вещества головного мозга и ассоциированные мозжечковые кровоизлияния [21].

При диагностике ГрБН следует проводить дифференциальный диагноз между витамин К-зависимым геморрагическим состоянием и другими заболеваниями, сопровождающимся геморрагическим синдромом и нарушениями свертывающей системы крови: наследственными коагулопатиями, тромбоцитопениями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; синдромом проглоченной крови, а также широким спектром иных причин кровотечений в виде травматических повреждений, патологии сосудов и других сопутствующих нарушений со стороны ЖКТ (ангиоматоз кишечника, папилломы ЖКТ) [4].

### Лечение

Лечение ГрБН состоит в незамедлительном введении витамина К ребенку. В России препаратом выбора является менадион натрия бисульфат (Викасол), действие которого начинается через 8–24 часа. Зарубежные коллеги рекомендуют Конакион, Канавит (фитоменадион, витамин  $K_1$ ), действие которого начинается через 2 часа [5]. При профузных кровотечениях при ГрБН рекомендовано введение свежезамороженной плазмы, концентрированного протромбинового комплекса, что предусматривает коррекцию тромбоэмболических нарушений [3]. При желудочно-кишечном кровотечении у новорожденных рекомендуется введение внутрь гемостатической смеси: раствор эpsilon-аминокапроновой кислоты (5%) – 50 мл + 1 мл раствора этамзилата натрия (12,5%) + флакон (ампула) сухого тромбина; после чего необходимо ввести через зонд в желудок ребенку 5 мл полученной смеси (не менее трех раз в сутки [16].

К хирургическому лечению относится операция по эвакуации внутримозгового кровоизлияния после коррекции протромбинового времени, тромбиновой активности и международного нормализованного отношения [16]. В больнице Национального университета Тайваня используют минимальную инвазивную нейрохирургию для лечения внутримозгового кровоизлияния, связанного с коагулопатией. Зарубежные коллеги производят эвакуацию сгустка с помощью эндоскопической аспирации с использованием тромболитиков или без них. Данный метод лечения обеспечивает довольно быстрое восстановление с более коротким периодом интенсивной терапии, снижает риск повторных кровоизлияний и неврологических осложнений по сравнению с краниотомией [22].

### Профилактика

Из литературы известно, что при исследовании пуповинной крови уровень витамина К в ней часто ниже предела обнаружения и составляет 0,02 нг/мл у здоровых новорожденных [23]. Следовательно, все новорожденные испытывают недостаток витамина К. Поэтому некоторые авторы указывают на целесообразность парентерального введения витамина К всем новорожденным в первые часы после рождения [24]. Наиболее эффективно внутримышечное введение витамина К, но чаще всего родители отказываются от него, предполагая, что риск инъекции перевешивает предполагаемую пользу, и предпочитая альтернативные меры профилактики (в том числе и естественные источники витамина К) [5].

Среди врачей возникают многочисленные споры по поводу эффективности внутримышечных и пероральных препаратов

витамина К. Часть исследователей отмечает, что пероральный прием витамина К также эффективен, однако успех пероральной профилактики зависит от режима протокола и его соблюдения родителями [14]. Однако пероральный путь не подходит для новорожденных с атрезией желчевыводящих путей [25]. В то же время исследование других специалистов показало, что пероральная профилактика является менее эффективной, особенно у младенцев с нарушением всасывания витамина К вследствие холестаза [8].

Кратность, способ введения и дозировка витамина К зависят от степени доношенности ребенка, вида вскармливания и сопутствующих заболеваний и различаются в клинических протоколах разных стран. Согласно клиническим рекомендациям 2015 г., в России следует применять 1%-й раствор менадиона натрия бисульфита только внутримышечно, суточная доза препарата для новорожденных составляет 1,0–1,5 мг/кг/сут (0,10–0,15 мл/кг/сут), но не более 4 мг/сут [2, 4].

Во многих странах мира, таких как США, Австралия, Германия, Нидерланды и Пакистан, используют схему, рекомендованную Американской академией педиатрии: всем новорожденным вводят витамин К от 0,5 мг до 1 мг – в зависимости от массы тела при рождении [9, 26, 27]. Альтернативой служит схема перорального приема витамина К, рекомендованная Канадским педиатрическим обществом при отказе родителей от внутримышечного введения: 2,0 мг витамина К сначала в первые 6 часов после рождения, затем повторные дозы в возрасте 2–4 недель, а в дальнейшем – в 6–8 недель [9, 26]. В Швейцарии рекомендуемая профилактическая схема составляет 1 или 2 мг витамина К внутримышечно один раз при рождении. При отказе родителей возможен пероральный прием витамина К – 2 мг при рождении, затем 1 или 2 мг перорально еженедельно в течение 3 месяцев при грудном вскармливании [28].

Особое внимание уделяется профилактике ГрБН среди недоношенных детей, так как они потенциально подвержены большому риску возникновения ВКГС. Недоношенным новорожденным с низким количеством тромбоцитов или длительным временем свертывания зарубежные коллеги вводят препараты крови (тромбоциты и свежезамороженную плазму) даже при отсутствии кровотечений, просто для снижения риска его возникновения [29].

В научной литературе также описаны случаи передозировки витамина К у детей первого года жизни при неадекватном приеме менадиона, синтетического водорастворимого предшественника витамина К, что повлекло развитие гемолитической анемии, желтухи и билирубиновой энцефалопатии [30].

### Выводы

ГрБН до настоящего времени остается актуальной проблемой в неонатологии. Данное патологическое состояние у детей нередко сопровождается множественными кровотечениями и опасными кровоизлияниями в центральную нервную систему, что в будущем способно вызывать нежелательные последствия в виде психоневрологических нарушений, параличей, гидроцефалии и других заболеваний, вплоть до развития глубокой инвалидизации и преждевременной летальности пациентов [17]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении ГрБН, специалистам нельзя забывать про единственный надежный и предпочтительный способ профилактики данного заболевания – парентеральное введение витамина К новорожденным

в первые часы после рождения [24]. При рассмотрении эпидемиологических данных наглядно видны значительные различия в распространенности ГрБН между развитыми регионами мира, где профилактическое введение витамина К является рутинным и повсеместным, и теми территориями, где профилактика отсутствует [2-10]. Учитывая, что подходы к дозам, способам и срокам введения витамина К варьируют в зависимости от страны, осведомленности населения и клинических ситуаций, необходимы дальнейшие исследования в определении оптимальной дозы и схемы профилактики ГрБН у доношенных и недоношенных новорожденных с целью большего сокращения распространенности данной патологии. ■

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. Иванов Д. О. История изучения геморрагической болезни новорожденных. Педиатр. 2017; 4 (8): 118-125. DOI: 10.17816/PED84118-125. [Ivanov D. O. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. Pediatrician (St Petersburg). 2017; 4 (8): 118-125. DOI: 10.17816/PED84118-125. (In Russ.)]
2. Левченко Л. А., Саркисян Е. А., Никогосян К. В. Витамин К-зависимый геморрагический синдром новорожденных: современные подходы. Практика педиатра. 2022; 3. [Levchenko L. A., Sarkisyan E. A., Nikoghosyan K. V. Vitamin-K-dependent hemorrhagic syndrome of newborns: modern approaches. Pediatrician's practice. 2022; 3. (In Russ.)]
3. Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Фёдорова Т. В. Поздняя геморрагическая болезнь у новорожденного. Описание клинического наблюдения. Quantum Satis. 2020; 1-4 (3): 37-40. [Sarkisyan E. A., Levchenko L. A., Fedorova T. V. Late hemorrhagic disease in a newborn. Case report. Quantum Satis. 2020; 1-4 (3): 37-40. (In Russ.)]
4. Российская Ассоциация неонатологов. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных». М., 2015. [Russian Association of Neonatologists. Clinical recommendations "Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns". M., 2015. (In Russ.)]
5. Loyal J., Shapiro E. D. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. Hosp Pediatr. 2020; 10 (3): 286-294. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0228.
6. Zurynski Y., Grover C. J., Jalaludin B., Elliott E. J. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993-2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child. 2020; 105 (5): 433-438. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316424.
7. Hand I., Noble L., Abrams S. A. Vitamin K and the Newborn Infant. Pediatrics. 2022; 149 (3): e2021056036. DOI: 10.1542/peds.2021-056036.
8. Löwensteyn Y. N., Jansen N. J. G., van Heerde M., Klein R. H., Kneyber M. C. J., Kuiper J. W., Riedijk M. A., Verlaet C. W. M., Visser I. H. E., van Waardenburg D. A., van Hasselt P. M. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. Eur J Pediatr. 2019; 178 (7): 1033-1042. DOI: 10.1007/s00431-019-03391-y.
9. Ng E., Loewy A. D. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. Can Fam Physician. 2018; 64 (10): 736-739. PMID: 30315016; PMCID: PMC6184976.
10. Pradhan R., Sharma Gautam J., Tinkari B. S., Adhikari N., Bose A. S. Vaccine safety surveillance informs public health policy beyond immunization: A case-series on bleeding following vaccination, Nepal, 2016-2018. Vaccine. 2020; 38 (40): 6320-6326. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.035.
11. Holley S. L., Green K., Mills M., Detterman C., Rappold M. F., Thayer S. Educating Parents on Vitamin K Prophylaxis for Newborns. Nurs Womens Health. 2020; 24 (4): 283-293. DOI: 10.1016/j.nwh.2020.05.005. PMID: 32778394.
12. Al-Zuhairy S. H. Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. J Pediatr (Rio J). 2021; 97 (5): 514-519. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.003.
13. Бражникова О. В., Заплатников А. Л., Никитин В. В. и др. Актуальная проблема Витамин К-дефицитная коагулопатия у детей первых месяцев жизни: решенные вопросы и актуальные проблемы. РМЖ. 2018; 2 (11): 75-78. [Brazhnikova O. V., Zaplatnikov A. L., Nikitin V. V., et al. Vitamin-K-deficiency coagulopathy in children of the first months of life: solved and actual problems. RMJ. 2018; 2 (11): 75-78. (In Russ.)]
14. Araki S., Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. Nutrients. 2020; 12 (3): 780. DOI: 10.3390/nu12030780.
15. Kher P., Verma R. P. Hemorrhagic Disease Of Newborn. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32644420.
16. Клинические протоколы Республики Беларусь. 18 апреля 2022 г. № 34. [Clinical protocols of the Republic of Belarus. April 18, 2022 No. 34. (In Russ.)]
17. Самочерных К. А., Потемкина Е. Г. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (5): 97-104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104. [Samochnykh N. K., Abramov K. B., Nikolaenko M. S., Sakhno L. V., Samochnykh K. A., Potemkina E. G. The treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66 (5): 97-104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104 (In Russ.)]
18. Ceratto S., Savino F. Vitamin K deficiency bleeding in an apparently healthy newborn infant: the compelling need for evidence-based recommendation. Ital J Pediatr. 2019; 45 (1): 30. DOI: 10.1186/s13052-019-0625-y.
19. Alonso N., Meinitzer A., Fritz-Petrin E., Enko D., Herrmann M. Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. Calcif Tissue Int. 2023; 112 (2): 178-196. DOI: 10.1007/s00223-022-00955-3.
20. Chatron N., Hammed A., Benoît E., Lattard V. Structural Insights into Phylloquinone (Vitamin K1), Menaquinone (MK4, MK7), and Menadiolone (Vitamin K3) Binding to VKORC1. Nutrients. 2019; 11 (1): 67. DOI: 10.3390/nu11010067.
21. Сарыева О. П., Проценко Е. В., Кулида Л. В. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных: предикторы развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (3): 11-17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17. [Saryeva O. P., Protsenko E. V., Kulida L. V. Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022; 67 (2): 11-17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17. (In Russ.)]
22. Liu Y. B., Kuo L. T., Chen C. H., Kung W. M., Tsai H. H., Chou S. C., Yang S. H., Wang K. C., Lai D. M., Huang A. P. Surgery for Coagulopathy-Related Intracerebral Hemorrhage: Craniotomy vs. Minimally Invasive Neurosurgery. Life (Basel). 2021; 11 (6): 564. DOI: 10.3390/life11060564.
23. Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2 (2): CD008342. DOI: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
24. Киселева Л. Г., Чумакова Г. Н., Соловьев А. Г., Харьковская О. А., Косьяков Д. С., Ульяновский Н. В., Грызунова Е. М. Содержание витамина

- K1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (2): 49-53.  
DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53.
- [Kiseleva L. G., Chumakova G. N., Soloviev A. G., Kharkova O. A., Kosyakov D. S., Ulyanovsky N. V., Gryzunova E. M. Vitamin K1 levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017; 62 (2): 49-53. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53. (In Russ.)]
25. Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. BMC Pediatr. 2021; 21 (Suppl 1): 350. DOI: 10.1186/s12887-021-02701-4.
26. Аyyan M., Zahid A., Ehsan M., Mehmood Q., Ullah I., Asghar M. S. Vitamin K shot in newborn babies: An unprecedented sequelae. Ann Med Surg (Lond). 2022; 78: 103942. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103942.
27. Cheng J. H., Loyal J., Wood K. E., Kair L. R. Oral Vitamin K Prophylaxis in Newborns: A Survey of Clinician Opinions and Practices. Hosp Pediatr. 2020; 10 (2): 153-158. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0219.
28. Fiesack S., Smits A., Rayuan M., Allegaert K., Alliet P., Arts W., Bael A., Cornette L., De Guchtenaere A., De Mulder N., George I., Henrion E., Keiren K., Kreins N., Raes M., Philippet P., Van Overmeire B., Van Winckel M., Vlieghe V., Vandenplas Y., On Behalf Of The Groups. Belgian Consensus Recommendations to Prevent Vitamin K Deficiency Bleeding in the Term and Preterm Infant. Nutrients. 2021; 13 (11): 4109. DOI: 10.3390/nu13114109.
29. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. Front Pediatr. 2021; 9: 627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
30. Larry E. Johnson, MD, PhD, University of Arkansas for Medical Sciences Справочник MSD, 2020.

**Сведения об авторах:**

**Рашкова Елена Миленовна**, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; rashkova.elena@mail.ru

**Шакирова Анна Александровна**, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; shakirovanny@gmail.com

**Саркисян Егине Альбертовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; heghinesarg@gmail.com

**Левченко Людмила Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; levchenko.doctor@gmail.com

**Черкасова Светлана Вячеславовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образова-

тельного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; cherkasovasv@mail.ru

**Шабельникова Екатерина Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eishabelnikova@rambler.ru

**Information about the authors:**

**Elena M. Rashkova**, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; rashkova.elena@mail.ru

**Anna A. Shakirova**, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; shakirovanny@gmail.com

**Heghine A. Sarkisyan**, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; heghinesarg@gmail.com

**Lyudmila A. Levchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; levchenko.doctor@gmail.com

**Svetlana V. Cherkasova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; cherkasovasv@mail.ru

**Ekaterina I. Shabelnikova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics of Paediatric faculty at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

**Поступила/Received 25.05.2023**

**Поступила после рецензирования/Revised 26.06.2023**

**Принята в печать/Accepted 21.07.2023**