

Л.А. Левченко¹, д-р мед. наук, профессор, Е.А. Саркисян¹, канд. мед. наук, доцент,
К.В. Никогосян², канд. мед. наук

ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМЫЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

Ключевые слова: новорожденный, витамин К, витамин-К-зависимый геморрагический синдром

Keywords: newborn, vitamin K, vitamin K dependent hemorrhagic syndrome

Резюме. Витамин-К-зависимый геморрагический синдром развивается у новорожденных в первые месяцы жизни из-за физиологически низких концентраций витамина К в плазме крови и несет серьезный риск для здоровья детей. В статье приведены данные о распространенности заболевания и обсуждаются новые подходы к его диагностике, лечению и профилактике у новорожденных. Профилактическое введение витамина К в значительной степени позволяет предотвратить развитие заболевания. Правильно проведенная профилактика включает корректную документацию даты, дозы и способа введения витамина. При этом профилактические дозы, рекомендованные для парентерального введения здоровым новорожденным, отличаются от доз для приема внутрь. При рождении вводится витамин К₁: внутримышечно 1 мг или внутрь по 2 мг/сут в течение 3 дней; повторение курса на 4–6-е сутки жизни и на 4–6-й неделе, однократно. Другой способ введения – 2 мг витамина К₁ внутрь при рождении и еженедельный прием по 1 мг внутрь в течение 3 мес. Предпочтительно внутримышечное введение витамина К, поскольку это наиболее эффективный и надежный метод. Успех профилактики при пероральном приеме зависит от соблюдения протокола, и результаты могут варьировать в зависимости от информированности населения и корректности соблюдения сроков сотрудниками медицинских учреждений.

Summary. Vitamin K dependent hemorrhagic syndrome develops in newborns in the first months of life due to physiologically low plasma concentrations of vitamin K and poses a serious risk for children. The purpose of this article is to describe the prevalence of the disease and to discuss current prevention methods of the prevention of vitamin K dependent hemorrhagic syndrome in newborns and infants. The disease can be largely prevented by prophylactic vitamin K administration. All newborns should receive vitamin K prophylaxis and the date, dose and route of administration should be documented. Healthy newborn babies should receive 1 mg of vitamin K₁ intramuscularly at birth; or 3 x 2 mg vitamin K₁ orally at birth, at day 4–6 of life, and at week 4–6; or 2 mg of vitamin K₁ orally at birth and a weekly dose of 1 mg orally for 3 months. Intramuscular administration is the preferred route of giving vitamin K because of the effectiveness and reliability of administration. The success of oral administration depends on adherence to the protocol, and this can vary depending on the population and health care setting. Parents' refusal of vitamin K prophylaxis after adequate information has been provided should be recorded, especially because of the high risk of late vitamin K dependent hemorrhagic syndrome.

Для цитирования: Левченко Л.А., Саркисян Е.А., Никогосян К.В. Витамин-К-зависимый геморрагический синдром новорожденных: современные подходы // Практика педиатра. 2022. № 3. С. 50–55.

For citation: Levchenko L.A., Sarkisyan E.A., Nikogosyan K.V. Vitamin-K-dependent hemorrhagic syndrome of newborns: modern approaches. *Pediatrician's Practice*. 2022;(3):50–55. (In Russ.)

Здоровые новорожденные и младенцы подвержены риску развития тяжелых кровоизлияний, особенно внутричерепных, из-за физиологически низких концентраций витамина К и обусловленных этим низких концентраций витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Этим и объясняется необходимость профилактики кровотечений, вызванных недостаточностью витамина К [1].

Целью статьи является обсуждение новых подходов к диагностике, лечению и профилактике витамин-К-зависимого геморрагического синдрома (ВКГС) у новорожденных и младенцев, в том числе способов и схем введения витамина К.

Геморрагическая болезнь новорожденных, или ВКГС, впервые была систематически описана Чарльзом Таунсендом в 1894 г. [1, 2]. Он задокументировал

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», родильный дом

вал 50 случаев нарушения свертываемости крови, которые возникали у 0,6% всех живорожденных доношенных младенцев, как правило, на 2–3-й день жизни. В настоящее время это состояние описывается как классическая форма ВКГС, клиническими симптомами которой в основном являются поражения кожи, желудочно-кишечного тракта и головного мозга. Летальность в исследовании составила 62%, а выжившие младенцы выздоравливали обычно в течение 5 дней. В исследование Таунсенда входили все проявления геморрагического синдрома у новорожденных, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, вызванное сепсисом, поэтому его данные не соответствовали истинным данным о ВКГС. В настоящее время информации много, и появились ответы на многие вопросы.

Витамин К представляет собой семейство жирорастворимых 2-метил-1,4-нафтохинонов, которые необходимы для гамма-карбоксилирования факторов свертывания крови II (протромбин), VII, IX, X, протеина С и протеина S. Он действует как кофактор, важный для преобразования связанных с пептидом остатков глутамата в остатки гамма-карбоксиглутамата. Общее сокращение для этих недостаточно карбоксилированных молекул – PIVKA (protein induced by vitamin K absence, белки, индуцированные отсутствием витамина К). Это, например, PIVKA-II, который является предшественником глутамата протромбина (фактора свертывания II) [3, 4].

Существует несколько природных и синтетических форм витамина К:

- филлохиноны (витамин К₁) синтезируются растениями (например, зелеными листовыми овощами, такими как шпинат, брюссельская капуста, капуста, салат и брокколи) и водорослями. Это основная терапевтическая форма, которая используется с целью лечения геморрагического синдрома;
- множественные менахиноны (витамин К₂) синтезируются кишечными бактериями, содержатся в яичном желтке, мясе птицы, говядине, печени, ферментированных продуктах, таких как сыр, квашеная капуста или натто (ферментированные соевые бобы);
- синтетическая форма – менадион (витамин К₃); для профилактики не используется перорально из-за потенциальной токсичности.

Считается, что кишечная абсорбция пищевого витамина К, в основном филлохинона (витамина К₁), регулируется теми же механизмами, что всасывание других жирорастворимых витаминов, и у здорового взрослого населения эффективность абсорбции составляет примерно 80% [4]. Филлохиноны являются основной циркулирующей формой витамина К, но кроме них в организме содержатся небольшие

количества менахинонов (витамина К₂). Филлохиноны попадают в организм исключительно с пищей, а о циркулирующих менахинонах неизвестно, попадают ли они с пищей или вырабатываются кишечной микрофлорой (или функционируют оба этих пути). Запасы витамина К находятся в печени; обычно это около 90% менахинонов и 10% филлохинона [5]. Функциональная значимость менахинонов ниже, дефицит филлохинона с пищей вызывает субклинические признаки дефицита витамина К без изменения запасов менахинона в печени [6]. Запасы менахинона в печени могут быть недоступны для микросомальной гамма-глутамилкарбоксилазы [5].

Менахинон не обнаруживается у новорожденных, а у детей в возрасте 1 года запасы менахинона в печени все еще значительно ниже, чем у взрослых [6]. Проницаемость плаценты для витамина К незначительная, средний градиент концентрации у матери/плода находится в диапазоне от 20 : 1 до 40 : 1 [4]. В плазме плода концентрация витамина К очень низкая и, следовательно, остается такой при рождении.

Повышенная концентрация PIVKA-II (>10 нг/мл) в пуповинной крови у 10–50% здоровых доношенных и недоношенных детей является биомаркером низкого уровня витамина К [7, 8]. Повышенное потребление матерью витамина К₁ приводит к временному повышению концентрации витамина К₁ у плода; однако значительного влияния на витамин-К-зависимые факторы свертывания крови не обнаружено [4]. Следовательно, предотвращение ВКГС путем широкого рутинного назначения витамина К₁ беременным не рекомендовано.

Данных об относительной частоте ранней, классической и поздней формы ВКГС немного. Без профилактики частота ранней и классической формы ВКГС составляет 0,25–1,7%, поздней – 4,4–7,2 случая на 100 тыс. новорожденных [9]. В странах, где витамин К назначается парентерально непосредственно после рождения, частота ВКГС равна 0,01% и менее. Распространенность заболевания не зависит от пола и расы ребенка. В популяции, в которой большинство младенцев находилось на грудном вскармливании (96%) и профилактика витамином К была редкой (в 83% случаев не проводилась), частота ранней, классической и поздней формы ВКГС составляла не менее 1 случая на 7, 4 и 8 тыс. детей соответственно. Соотношение составило 6 : 10 : 5 [10].

К классификации, клиническим проявлениям ВКГС у новорожденных и младенцев ученые возвращались довольно часто. Еще в 1999 г. подкомитет педиатров и перинатологов Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) классифицировал ВКГС новорожденных по возрасту начала на ранний (<24 ч), классический (1–7-й

дни) и поздний (с 8-го дня до 6 мес), а по этиологии – на идиопатический и вторичный [4, 11, 12].

В современной неонатологии используют международную классификацию ВКГС у новорожденных [2, 13–17]. По этой классификации ранняя форма проявляется в первые 24 ч жизни, в основном поднадкостничными (кефалогематомами), внутричерепными, внутригрудными, внутрибрюшными кровоизлияниями, кровотечением из пупочной культи.

Классическая форма развивается на 2–7-е сутки жизни. Для нее характерны кровотечения в желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, из носа, внутричерепные и кожные проявления, кровотечения из пупочной ранки.

Поздняя форма клинически проявляется на 2–12-й неделе жизни в основном внутричерепными кровоизлияниями, которым иногда сопутствуют кожные проявления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта [18].

Частой причиной ранней и классической геморрагической болезни новорожденных являются препараты, получаемые беременной (производные кумарина (варфарин), индуцирующие ферменты, противосудорожные и некоторые туберкулостатические препараты), также имеет место идиопатическая ВКГС новорожденных. Наиболее часто поздняя форма ВКГС проявляется как признак основного заболевания, приводящего к снижению всасывания витамина К (например, муковисцидоз, атрезия желчных путей или другие заболевания печени с холестазом); иногда это состояние бывает идиопатическим.

Достаточно хорошо изучены факторы риска, приводящие к развитию ВКГС. Сразу после рождения концентрация витамина K_1 в плазме крови у новорожденных очень низка. Она приближается к показателям взрослых на 3–4-й день после приема профилактической дозы витамина К [19, 20]. Уровень витамина выше у младенцев, вскармливаемых смесью, чем у младенцев на грудном вскармливании, что обусловлено высоким содержанием витамина К в искусственных смесях – 24–175 мг/л (в грудном молоке в среднем 2,5 [0,85–9,2] мг/л [21, 22]). В среднем суточное потребление витамина K_1 младенцами на грудном вскармливании не превышает 1 мг в течение первых 6 мес жизни, тогда как потребление младенцев на искусственном вскармливании в среднем в 100 раз выше [23]. Такие параметры коагулограммы, как протромбиновое время, существенно не различаются у детей на грудном и искусственном вскармливании [19, 23]. Однако PIVKA гораздо чаще встречаются у младенцев, находящихся на грудном вскармливании [20, 24]. Содержание витамина K_1 в смесях превышает рекомендуемую дозу витамина К как минимум на 5 мг/сут [3]. Поскольку

грудное вскармливание не обеспечивает этого количества, а также поскольку ВКГС гораздо чаще встречается у детей, находящихся на грудном вскармливании без дополнительных добавок, рекомендуется, чтобы все дети получали витамин К дополнительно.

Основным фактором риска развития классической формы ВКГС считается низкая концентрация витамина К в плазме из-за низкого уровня в грудном молоке и/или недостаточной профилактики, так как у всех детей с ВКГС наблюдается дефицит витамина К при рождении. Эффект проявляется в присутствии PIVKA и других витамин К-зависимых белков, таких как продукты деятельности остеобластов (остеокальцин), при низком уровне витамина К. Повышенные уровни PIVKA-II (>10 нг/мл) были обнаружены в пуповинной крови у 10–50% здоровых недоношенных или доношенных новорожденных [7, 8]. В возрасте от 4 до 5 дней PIVKA были обнаружены у 70% здоровых новорожденных, которые не получали профилактические дозы витамина К. Кроме того, сообщалось о снижении активности факторов свертывания II и VII у младенцев, объем грудного вскармливания которых не достигал 100 мл/кг в возрасте 3–4 дней [25, 26]. Поэтому классическая форма ВКГС частично может быть следствием недостаточного грудного вскармливания или позднего его начала [27]. Было обнаружено, что внутримышечное или пероральное (1,0 мг) введение профилактических доз витамина К одинаково эффективно улучшает биохимические показатели коагуляционного статуса (PIVKA) в период от 1 до 7 дней [28–30].

Основными факторами риска развития поздней формы ВКГС являются низкие концентрации витамина К в плазме из-за недостаточной профилактики и кормление грудью в сочетании с холестатическим поражением печени, которое может быть субклиническим или преходящим [31, 32].

Нет данных об отрицательных эффектах при введении витамина К новорожденным. Также нет данных о высшей безопасной дозе витамина К для новорожденных и детей разных возрастных групп. В 1992 г. Джин Голдинг и соавт. опубликовали эпидемиологические данные, свидетельствующие о том, что определенные формы рака у детей были связаны с внутримышечными инъекциями витамина К [33]. В наше время большинство ученых полагает, что причинная связь между внутримышечным введением витамина К и детским раком маловероятна [17, 34]; эта гипотетическая связь никогда не подтверждалась в других крупных эпидемиологических исследованиях. Однако из-за отсутствия крупных рандомизированных исследований эта гипотеза не была опровергнута [35, 36].

Постановка диагноза невозможна без лабораторной диагностики. Подтвержденный случай ВКГС

должен соответствовать следующим диагностическим критериям:

- уровень протромбина, который в 4 раза превышает контрольное значение,
- и наличие по крайней мере одного из следующих факторов: нормальное или повышенное количество тромбоцитов, нормальный уровень фибриногена и отсутствие продуктов распада фибрина; протромбин возвращается к норме в течение 30–20 мин после внутривенного введения витамина К [37–39].

Как правило, нет необходимости в добавлении факторов свертывания крови; уровень PIVKA (обычно фактор II) превышает нормальный контроль [4].

В 1961 и 1993 гг. Американская академия педиатрии рекомендовала раннюю постнатальную профилактику с использованием 0,5–1,0 мг витамина К при парентеральном введении или 1,0–2,0 мг внутрь [13, 40]. В 2003 г. внутримышечная инъекция 1 мг витамина К при рождении была предложена в качестве стандарта профилактики для здоровых новорожденных [34]. Аргументом в пользу внутримышечной профилактики было то, что однократная инъекция была более надежной и, вероятно, обеспечивала запас витамина К в течение последующих недель, т. е. в период риска. Эта схема широко используется во всем мире. Данные эпидемиологического надзора показали, что она практически предотвращает развитие классической и поздней формы ВКГС (заболеваемость <0,2 случая на 100 тыс.) [17, 37]. Несмотря на использование послеродовой внутримышечной инъекции 1 мг, все еще наблюдаются редкие случаи развития поздней формы ВКГС, которые требуют дальнейшего изучения [4]. Неблагоприятные эффекты внутримышечных инъекций витамина К, такие как местные инфекции, никогда систематически не оценивались; однако они тоже могут привести к неблагоприятным для новорожденных болезненным результатам.

Путь введения витамина К с целью профилактики ВКГС – вопрос очень дискуссионный. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать какой-либо конкретный препарат витамина К. В отличие от внутримышечных инъекций, пероральный прием витамина К легче осуществим, поэтому этот способ введения может быть более удобным для некоторых родителей и медицинских работников. Но непредсказуемый уровень абсорбции, нечеткое соблюдение режима повторного введения, недостаточный доступ родителей к медпомощи (религиозные меньшинства, лица, ищущие убежища, и беженцы) и проблемы при приеме (наличие рвоты, требующей повторного введения) остаются важными недостатками этого способа.

Данные исследований из некоторых стран свидетельствуют о том, что внутримышечное введение может быть более эффективным, чем пероральная профилактика, для предотвращения поздней формы ВКГС [37, 41]. Фармакокинетика витамина К, вводимого внутривенно, не очень хорошо известна, но, вероятнее всего, аналогична фармакокинетике витамина К, принимаемого внутрь. Для предотвращения поздней формы ВКГС внутривенное введение, по-видимому, не более эффективно, чем внутримышечное, особенно если инъекция не повторяется [41]. Более медленное увеличение экскреции метаболитов витамина К с мочой после внутримышечной инъекции (чем после введения эквивалентной дозы внутривенно) поддерживает эффект депо, при котором липофильный витамин К₁ медленно вымывается из мышечного участка инъекции в кровоток. Напротив, быстрое увеличение экскреции метаболитов витамина К с мочой после внутривенной инъекции предполагает более быстрый, но временный эффект от нее [42]. Возможность внутривенного введения витамина К₁ может быть рассмотрена у недоношенных детей, больных доношенных новорожденных или детей с холестатической болезнью печени. Однако внутривенное использование витамина К₁ для профилактики ВКГС широко не изучалось.

Таким образом, ВКГС развивается из-за физиологически низких концентраций витамина К в плазме и представляет серьезный риск для новорожденных и младенцев. Адекватный прием витамина К предотвращает подавляющее большинство случаев ВКГС. С целью профилактики ВКГС витамин К рекомендуется ввести всем новорожденным, доза и способ введения должны быть задокументированы.

Внутримышечное введение витамина К является предпочтительным ввиду эффективности и надежности введения. Также из-за риска позднего ВКГС должен быть задокументирован отказ родителей от профилактики витамином К после предоставления адекватной информации [43]. Согласно клиническим рекомендациям 2015 г., следует применять 1%-ный 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 [44].

Рекомендуемые дозы зарубежных коллег для профилактики ВКГС – 1 мг витамина К₁ внутримышечно при рождении, или 3 раза по 2 мг витамина К₁ перорально при рождении, в 4–6 дней и в 4–6 недель, или 2 мг витамина К₁ перорально при рождении и по 1 мг еженедельно перорально в течение 3 мес.

Успех тактики перорального введения зависит от соблюдения протокола, и она может варьироваться в зависимости от состояния населения и медицинских учреждений. При рвоте или срыгивании у ребенка в

течение 1 ч после введения требуется повторное пероральное введение надлежащей дозы. Пероральный путь не подходит для недоношенных детей, а также детей, страдающих холестазом или нарушением кишечной абсорбции новорожденных. Не рекомендуется применение внутрь препаратов К у детей, матери которых принимали лекарства, оказывающие отрицательное воздействие на метаболизм витамина К. ■

Литература

- McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom // *Early Human Development*. 2010. Vol. 86, Suppl 1. P. 63–65.
- Townsend C.W. The haemorrhagic disease of the newborn // *Arch. Pediatr.* 1894. Vol. 11. P. 559–565.
- Human mineral and vitamin requirements / G. Nantel, K. Ton-tisirin, eds. Rome : Food and Nutrition Division FAO, 2001. P. 133–150.
- Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // *Blood Reviews*. 2009. Vol. 23. P. 49–59.
- Suttie J.W. The importance of menaquinones in human nutrition // *Annual Review of Nutrition*. 1995. Vol. 15. P. 399–417.
- Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients / Y. Usui [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990. Vol. 51. P. 846–852.
- A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants / F.R. Greer [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. 1998. Vol. 79. P. 300–305.
- Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations / D. Kumar [et al.] // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. P. 1117–1122.
- Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013. Vol. 15, No. 62(45). P. 901–902.
- Haemorrhagic disease in newborn and older infants: a study in hospitalized children in Kelantan, Malaysia / K.E. Choo [et al.] // *Annals of Tropical Paediatrics*. 1994. Vol. 14. P. 231–237.
- Lane P.A., Hathaway W.E. Vitamin K in infancy // *The Journal of Pediatrics*. 1985. Vol. 106. P. 351–359.
- Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis / A.H. Sutor [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. 1999. Vol. 81. P. 456–461.
- American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Nutrition: vitamin K compounds and the water-soluble analogues // *Pediatrics*. 1961. Vol. 28. P. 501–506.
- Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency / M. Cornelissen [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993. Vol. 168. P. 884–888.
- Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother / M.F. Deblay [et al.] // *Lancet*. 1982. Vol. 1. P. 1247.
- McNinch A.W., Tripp J.H. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study // *BMJ*. 1991. Vol. 303. P. 1105–1109.
- Von Kries R., Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Perinatal Haemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. 1993. Vol. 69. P. 293–295.
- Случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель, осложнившейся развитием острого нарушения мозгового кровообращения и гемотораксом / Е.В. Урсуленко, Н.Н. Мартынович, О.П. Толмачева, С.В. Ованесян // *Сибирский медицинский журнал*. 2012. № 2. С. 114–118.
- Vitamin K1 levels and coagulation factors in healthy term newborns till 4 weeks after birth / A.L. Pietersma-de Bruyn [et al.] // *Haemostasis*. 1990. Vol. 20. P. 8–14.
- Plasma concentrations of vitamin K1 and PIVKA-II in bottle-fed and breast-fed infants with and without vitamin K prophylaxis at birth / J. Widdershoven [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. 1988. Vol. 148, No. 2. P. 139–142.
- The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography / Y. Haroon [et al.] // *Journal of Nutrition*. 1982. Vol. 112. P. 1105–1117.
- Vitamin K / R. Russell [et al.] // Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington : National Academy Press, 2001. P. 162–196.
- Greer F.R. Vitamin K status of lactating mothers and their infants // *Acta Paediatrica*. 1999. Suppl. 88. P. 95–103.
- Acarboxyprothrombin concentration [corrected] after oral prophylactic vitamin K / R. Von Kries [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. 1987. Vol. 62. P. 938–940.
- Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е.И. Дорофеева [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013. № 1 (53). С. 44–47.
- 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.
- Von Kries R., Becker A., Gobel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on a carboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity // *European Journal of Pediatrics*. 1987. Vol. 146. P. 123–127.
- Motohara K., Endo F., Matsuda I. Effect of vitamin K administration on carboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns // *Lancet*. 1985. Vol. 2. P. 242–244.
- Effect of oral water soluble vitamin K on PIVKA-II levels in newborns / R.K. Sharma [et al.] // *Indian Pediatrics*. 1995. Vol. 32. P. 863–867.
- Ulusahin N., Arsan S., Ertogan F. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1996. Vol. 38. P. 295–300.
- Late neonatal vitamin K deficiency associated with subclinical liver dysfunction in human milkfed infants / I. Matsuda [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. 1989. Vol. 114. P. 602–605.

32. Late onset haemorrhagic disease of newborn with temporary malabsorption of vitamin K1 / R. Von Kries [et al.] // Lancet. 1985. Vol. 1. P. 1035.
33. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour / J. Golding [et al.] // BMJ. 1992. Vol. 305. P. 341–346.
34. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn // Pediatrics. 2003. Vol. 112. P. 191–192.
35. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study / N.T. Fear [et al.] // British Journal of Cancer. 2003. Vol. 89. P. 1228–1231.
36. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies / E. Roman [et al.] // British Journal of Cancer. 2002. Vol. 86. P. 63–69.
37. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K / M. Cornelissen [et al.] // European Journal of Pediatrics. 1997. Vol. 156. P. 126–130.
38. Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth / V.H. Flood [et al.] // Pediatric Blood Cancer. 2008. Vol. 50. P. 1075–1077.
39. Sutor A.H., Kuenzer W. Time interval between vitamin K administration and effective hemostasis // S. Suzuki [et al.], eds. Perinatal Thrombosis and Hemostasis. Tokyo: Springer Verlag, 1991.
40. American Academy of Pediatrics. Vitamin K ad hoc task force. Controversies concerning vitamin K and the newborn // Pediatrics. 1993. Vol. 91. P. 1001–1003.
41. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study / A. Busfield [et al.] // Archives of Disease in Childhood. 2013. Vol. 98. P. 41–47.
42. Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis / D.J. Harrington [et al.] // Pediatric Research. 2010. Vol. 68. P. 508–512.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee, 2003 // MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2013. Vol. 62. P. 901–902.
44. Российская Ассоциация неонатологов. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных». М., 2015.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Все статьи, опубликованные в журнале,
также доступны на сайте о лекарствах **MEDI.RU**.

Предлагаем бесплатно подписаться
на электронную версию журнала «Практика педиатра»
с помощью QR-кода (ниже)
или на странице www.medi.ru/pp.

