

Согласовано	Утверждаю
<p>Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по неонатологии, профессор, д.м.н. Д.О.Иванов</p> <p>«01» <i>сентября</i> 2015 г.</p>	<p>Председатель Совета Межрегиональной Ассоциации неонатологов, профессор, д.м.н. Д.Н.Дегтярев</p> <p>«24» <i>июни</i> 2015 г.</p>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Клинические рекомендации

Москва 2015

Коллектив авторов:

Дегтярев Дмитрий Николаевич	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор
Карпова Анна Львовна	ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом ОВП ИПДО, к.м.н.
Мебелова Инесса Исааковна	ГБУЗ Детская республиканская больница, заведующая Республиканским неонатальным центром, главный внештатный неонатолог республики Карелия
Нароган Марина Викторовна	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор
Романенко Владислав Александрович	ГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный медицинский университет, кафедра педиатрии, д.м.н., профессор
Сапун Ольга Ильинична	ГБУЗ Краевая детская клиническая больница Краевой Перинатальный центр, г. Краснодар, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных
Строева Лариса Емельяновна	ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии ИПДО, к.м.н.

Рецензенты:

1. Сенькевич О.А. - ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, д.м.н., профессор
2. Захарова Н.И. - Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Мытищинская городская клиническая больница», заместитель главного врача по детству и родовспоможению, д.м.н., профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	стр. 4
1. Методология	5
2. Определение, этиология, патогенез, классификация и факторы риска	7
2.1. Классификация геморрагической болезни новорожденных	7
2.2. Этиология и патогенез	7
2.3. Факторы риска	8
2.4. Клинико-лабораторная характеристика	9
2.5. Лабораторная диагностика	9
2.6. Дифференциальная диагностика	10
3. Лечение	11
4. Профилактика	12
5. Дальнейшее ведение	13
6. Прогноз	13
7. Медико-юридические аспекты	14
8. Перспективы	14
Список литературы	15
Приложения	18

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ГрБН	- геморрагическая болезнь новорожденных
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
МКБ	- международная классификация болезней -10
МНО	- международное нормализованное отношение
НСГ	- нейросонография
ПВ	- протромбиновое время
ПТИ	- протромбиновый индекс
ТВ	- тромбиновое время
PIVKA	- аномальные формы К-зависимых факторов свертывания крови

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на 1 октября 2014 г. Глубина поиска составляла 60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Уровни доказательности

1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2-	Качественные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

А	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или Доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
В	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
Д	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Получены комментарии со стороны врачей неонатологов из нескольких регионов первого и второго этапов выхаживания новорожденных детей (гг. Москва, Московская область, Ленинградская область, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Ставрополь, Челябинск, Краснодар) в отношении доступности, доходчивости и возможности применения рекомендаций в повседневной практике.

Все комментарии, полученные от экспертов, анализировались председателем и членами рабочей группы, вносились изменения с учетом рекомендаций.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была размещена для обсуждения на сайте <http://neonatology-pmo.geotar.ru>, для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - goodpracticepoints (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

2. Определение, классификация, этиология, патогенез и факторы риска

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

2.1. Классификация ГрБН

1. **Ранняя форма** - симптомы появляются в течение 24 часов после рождения. Ранняя форма часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К. Эта форма болезни не может быть предупреждена путем назначения витамина К после родов. Характерны кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники [5, 10, 27, 35, 43, 44, 48].
2. **Классическая форма** проявляется кровоточивостью на 2-7 сутки жизни. Наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны желудочно-кишечные кровотечения, кожные геморрагии, кровотечения из пупочной ранки, кровотечения из носа и нарушение свертывания крови в местах инъекций. Внутрочерепные кровоизлияния менее типичны для классической формы ГрБН [5, 10, 27, 35, 43, 44, 48].
3. **Отсроченная или поздняя форма** характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяцев жизни [19, 41], хотя, как правило, манифестация приходится на возраст 2-12 недель [5, 27, 41, 46]. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после рождения. В половине случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (холестаза, синдром мальабсорбции). При этой форме часто регистрируются внутрочерепные кровоизлияния (50 – 75 %), кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и т.д. [11, 35, 42, 43, 46].

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

2.2. Этиология и патогенез

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

В природе встречается несколько типов витамина К. Витамин К₁ или филохинон широко представлен в продуктах питания (зеленые овощи, растительные масла, молочные продукты). Витамин К₂ или менахинон синтезируется кишечной микрофлорой и всасывается в крайне малых количествах. Одним из путей преобразования витаминов К₁ и К₂ в депонированную форму является их метаболизирование в кишечнике в менадион (витамин К₃). Из циркулирующего в крови менадиона затем во внепеченочных тканях синтезируется депонированная форма - менахинон-4.

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

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

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30-60% от уровня взрослых. Их концентрация увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6 неделе жизни. Практически у всех здоровых доношенных новорожденных в первые пять дней жизни отмечается сопряженное снижение уровня прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и плазминогена [4].

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

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

2.3. Факторы риска развития ГрБН [5, 8, 19, 27, 52]

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка.
4. Хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении.
5. Родовая травма.
6. Задержка внутриутробного развития.
7. Роды путем операции кесарева сечения
6. Недоношенность.
9. Применение антибиотиков широкого спектра действия.
10. Длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К.
11. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К:
 - синдром мальабсорбции (муковисцидоз, диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 недели) [8, 14];
 - синдром короткой кишки;
 - холестаза.

12. Прием матерью во время беременности лекарственных средств:
 - антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумаринов, варфарин);
 - противосудорожных препаратов (барбитураты, карбамазепин, фенитион и др.);
 - больших доз антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспорины);
 - противотуберкулезных средств (изониазид, рифампицин);
 - нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др. тромбоцитарные ингибиторы).
13. Преэклампсия.
14. Заболевания матери (заболевания печени и кишечника).

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

2.4. Клинико-лабораторная характеристика

Клиническая картина ГрБН характеризуется появлением спонтанных кровотечений любой локализации:

- Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (мелена, гематемезис);
- Из пупочной ранки (в том числе при отпадении остатка пуповины);
- Кожные геморрагии (экхимозы, петехии);
- Кровоточивость из мест инвазий;
- Легочные и носовые кровотечения;
- Кровоизлияния в органы брюшной полости;
- Кровоизлияния в надпочечники;
- На фоне дефицита витамина К могут прогрессировать гематомы в месте травмы (кефалогематома, экхимозы);
- Для поздней формы характерны внутричерепные кровоизлияния: субдуральные гематомы (40%), паренхиматозные (40%), внутрижелудочковые (10%) и субарахноидальные (10%) кровоизлияния [56]. Более чем у $\frac{1}{3}$ детей за несколько недель до кровоизлияния в мозг могут появляться экхимозы [46]. Как правило, внутричерепные кровоизлияния регистрируются у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании.

Другие проявления ГрБН:

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

2.5. Лабораторная диагностика

Обследование при подозрении на ГрБН включает в себя:

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

Для ГрБН характерно [5, 10, 27, 43]:

1. Удлинение протромбинового времени, часто в 4 раза и более, снижение ПТИ, повышение МНО;
2. Удлинение АЧТВ;

3. Нормальное тромбиновое время;
4. Как правило, нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

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

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

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

Для новорожденных и недоношенных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза [9, 16, 17, 37, 38, 39, 40].

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

Обзор референсных значений гемостаза для новорожденных и недоношенных детей из различных источников информации представлен в приложении 1.

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

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

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

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

2.6. Дифференциальная диагностика

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

- Синдром проглоченной крови. Для исключения кровотечения из ЖКТ показано проведение пробы Апта-Даунера: кровянистые рвотные массы или кал разводят водой и получают розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1% раствора натрия гидроксида. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 минуты) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А (свойственного материнской крови), а сохранение розового цвета – о наличии гемоглобина ребенка (щелочно-резистентный фетальный гемоглобин) [5];
- Врожденные коагулопатии;

- Тромбоцитопении/тромбоцитопатии;
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС);
- Другие причины кровотечений (травмы, эрозии, папиломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др.).

3. Лечение

- Главная цель лечения – прекратить кровотечение!
- Любому новорожденному с подозрением на ГрБН незамедлительно должен быть введен витамин К, не дожидаясь лабораторного подтверждения.
- Если заболевание манифестировало вне стационара, показана срочная госпитализация.
- При кровоточивости рекомендовано одновременное введение свежезамороженной плазмы и Менадиона натрия бисульфита ("Викасол") [5]. Эта рекомендация обусловлена тем, что Менадион натрия бисульфит является в настоящее время единственным зарегистрированным в нашей стране препаратом для лечения витамин-К-дефицитных кровотечений, и его действие начнется только через 8-24 часа после введения (приложение 2).
- Правила применения 1% раствора Менадиона натрия бисульфит:
 - Вводится только внутримышечно [59];
 - Суточная доза препарата составляет:
 - для новорожденных* - 1-1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут) [5], но не более 4 мг/сут [59];
 - для детей до 1 года* - 2-5 мг/сут [59];
 - Кратность введения: возможно как однократное, так и 2-3 раза в сутки [5, 59]
 - Длительность курса лечения - от 2-3 дней [3, 5, 10] до 3-4 дней [59]. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-х дневного перерыва [59];
 - Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных. С осторожностью - при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [59];
 - Токсическое действие. Менадион обладает окисляющим действием на фетальный гемоглобин, приводя к гемолизу, образованию метгемоглобина и телец Гейнца в эритроцитах. По-видимому, это связано с нарушением метаболизма глутатиона и усиливается недостаточной антиоксидантной защитой у новорожденных и, особенно, недоношенных детей [28, 45, 47]. В связи с этим, высокие дозы (более 10 мг) и длительное назначение препарата (более 3 дней) не рекомендуются [3, 10];
 - Необходимо использовать Менадион натрия бисульфит тех производителей, которые разрешают его применение у новорожденных. Например, препарат "Викасол", произведенный ООО "Эллара", согласно оригинальной инструкции к нему, противопоказан для новорожденных и детей до 1 года, в отличие от аналогичного препарата других производителей.
- Свежезамороженная плазма вводится в дозе 10-15 мл/кг [5]. Трансфузия свежезамороженной плазмы должна быть начата в течение 1 часа после ее размораживания и продолжаться не более 4 часов [6].
- Вместо плазмы возможно использование концентрированного препарата протромбинового комплекса [5, 27]. Назначение его должно быть мониторировано из-за риска тромбоэмболических осложнений [13].
- Следует помнить, что согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» не допускается переливание свежезамороженной плазмы вирус (патоген) инактивированной реципиентам детского возраста, находящимся на фототерапии [6]. Связано это с тем, что одна из технологий обеспечения вирусинактивации плазмы выполняется путем добавления в плазму метиленового синего, который связывается с

нуклеиновыми кислотами вирусов, а затем активируется светом с длиной волн 590 нм с выделением синглетного кислорода, разрушающего нуклеиновые кислоты вируса. Далее метиленовый синий из плазмы удаляется абсорбирующим фильтром. Длина волны света, активирующего метиленовый синий, не очень отличается от длины волн света, используемого при фототерапии. Тогда, теоретически, при фототерапии есть риск дальнейшей активации остатков метиленового синего с образованием атомарного кислорода и соответствующими последствиями уже в организме ребёнка, поэтому на время трансфузии вирусинактивированной плазмы следует прекратить фототерапию.

4. Профилактика

Учитывая токсичность Менадиона у новорожденных, особенно, недоношенных детей, с 1960-х годов этот препарат не рекомендован для профилактики и лечения ГрБН [28, 45].

В развитых зарубежных странах профилактическое введение витамина К проводится всем новорожденным детям, при этом используются препараты витамина К₁, которые лишены токсического действия на эритроциты новорожденных, более эффективны и предпочтительны для применения (могут вводиться внутривенно, внутримышечно, внутрь; действие их начинается быстро: после внутривенно введения в течение часа, после внутримышечного - в течение 2-3 часов). Однократная парентеральная доза витамина К₁ в первые сутки жизни профилактирует как классическую, так и позднюю форму ГрБН (**Уровень доказательности А**) [25, 30, 42, 43, 44, 46, 50].

Учитывая отсутствие в настоящее время зарегистрированного в нашей стране препарата витамина К₁ для профилактики витамин-К-дефицитный геморрагического синдрома рекомендуется внутримышечное введение 1% раствора Менадиона натрия бисульфита (приложение 3). С этой целью препарат вводят внутримышечно, в первые часы после рождения, однократно, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл [3, 10, 59]. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением рекомендуется профилактическое назначение в течение 2-3 дней перед операцией [59].

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

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

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

Таблица 1

Суточная потребность в витамине К у новорожденных детей

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

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

При проведении парентерального питания показано назначение витаминного комплекса "Виталипид Н". Содержание витамина К₁ в нем составляет 20 мкг в 1 мл. При полном парентеральном питании стандартной дозой является 4 мл/кг/сут для новорожденных с массой тела менее 2,5 кг и 10 мл/сутки для остальных детей [60]. На фоне перехода на энтеральное питание доза соответственно уменьшается.

В отсутствие использования комплексного витаминного препарата, на протяжении полного парентерального питания целесообразно применение Менадиона натрия бисульфита с учетом возрастной потребности в витамине К под контролем ПТИ.

Синдром мальабсорбции и синдром холестаза относятся к особым состояниям, требующим дотации витамина К, так как в этих случаях нарушается всасывание витамина К в кишечнике [14]. При парентеральном питании витамин К может вводиться парентерально в соответствии с возрастной потребностью. При полном энтеральном питании единых подходов к дотации витамина К для данных пациентов нет. В зарубежных странах рекомендуется дополнительное введение витамина К₁ внутрь в дозе от 1 мг 1 раз в неделю до 2,5-5,0 мг 2 раза в неделю или ежедневно; парентерально витамин К₁ добавляется в дозе 1-5 мг при ухудшении показателей свертывания крови. Для индивидуального подбора дозы и пути введения контролируется протромбиновое время (или ПТИ, или МНО) [24, 27, 49, 54]. Поскольку в нашей стране разрешенным для детей первого года жизни является только раствор для внутримышечного введения Менадиона натрия бисульфит, по-видимому, целесообразно его назначение в данных группах пациентов в дозе 1 мг/кг (не более 4 мг) для новорожденных или 2-5 мг для детей 1-12 месяцев 1 раз в неделю под контролем ПТИ.

Для повышения концентрации витамина К в грудном молоке кормящим женщинам необходимо рекомендовать продукты, богатые витамином К₁ (приложение 4), а также поливитаминные комплексы, содержащие витамин К₁, т.к. суточное потребление матерью 2,5-5,0 мг филлохинона приводит к значительному повышению концентрации витамина К в грудном молоке (в 20 раз) и плазме новорожденного (**Уровень доказательности D**) [10, 28, 48].

5. Дальнейшее ведение (GPPs)

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

6. Прогноз

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

7. Медико-юридические аспекты

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

8. Перспективы

После регистрации в России препарата витамина К₁, Клинические рекомендации по профилактике и лечению витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома у детей должны быть пересмотрены.

Список литературы

1. Адамкин Д.Х. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: пер. с англ / под ред. Е.Н.Байбариной. — М.: ГЕОТАР-Медта, 2013. — 176 с.
2. Дорофеева Е. И., Демихов В. Г., с соавт. Особенности гемостаза у новорожденных детей // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — N 1 (53). — С. 44-47.
3. Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология / И.В. Маркова. — Ленинград: Медицина, 1987. - 495.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. — С-Пб.: ФорматГ, 2006. — 208 с.
5. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
6. Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
7. Рооз Р., Генцель-Боровичеши О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации / Р.Рооз. — М.: Мед. лит. — 2011. — 568 с.
8. Урсуленко Е.В., Мартынович Н.Н., Толмачева О.П., Ованесян С.В. Случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель, осложнившейся развитием острого нарушения мозгового кровообращения и гемотораксом // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — N 2. — С. 114-118.
9. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. — 2000. — N 3. — С. 84-91.
10. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп., в 2 томах. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 1504 с.
11. Янг Т., Мангум Б. NeoFax 2006 (Неофакс 2006) / Т. Янг, Б. Мангум. [Пер. С англ. М. Секачевой]. — М.: Веретя, 2006. — 332 с.
12. Agostoni C., Buonocore G. et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2010. — Vol. 50. — P. 1–9.
13. Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems 2nd Edition // Cambridge University Press. — 2013.
14. American Academy of Pediatrics. Committee statement, Committee on Nutrition. Vitamin K supplementation for infants receiving milk substitute infant formulas and for those with fat malabsorption // Pediatrics. — 1971. — Vol. 48. — P. 483-487.
15. American Academy of pediatrics Con. Nutritional needs of preterm infants // Pediatric Nutrition Handbook. ElkGrovevillage. — 1998. — P. 55–87.
16. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 165-72.
17. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // Blood. — 1988. — Vol. 72. — P. 1651-1657.
18. Ardell S., Offringa M., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates (Protocol).
19. Burke C.W. Vitamin K Deficiency Bleeding // J Pediatr Health Care. — 2013. — Vol. 27. — N 3. — P. 215-221.
20. Chawla D., DeorariAK, SaxenaR, PaulVK, AgarwalR, BiswasA, MeenaA. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial //IndianPediatr. — 2007. — Vol. 44. — N 11. — P. 817-822.
21. Clarke P., ShearerM.J. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all // Arch. Dis. Child. — 2007. — Vol. 92. — P. 741-743.

22. Composition of Foods Raw, processed, Prepared. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 27, August 2014. <https://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=24912>
23. Dyggve H.V., Dam H., Søndergaard E. Comparison of the Action of Vitamin K1 with that of Synkavit in the Newborn // *Acta Paediatrica*. — 1954. — Vol. 43. — N 1. — P. 27-31.
24. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal Cholestasis // *Neoreviews*. — 2013. — Vol. 14. — N 2. — e63.
25. Gleason C.A., Devaskar S.U. *Avery's diseases of the newborn* // 9th Ed. Elsevier Saunders. — 2011. — 1520 p.
26. Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Preterm Infant. Guest Editors R. Uauy // *J. Pediatrics*. — 2013. — V. 162. — N 3. — P. 116.
27. Gomella T.L. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. - McGraw-Hill. — 2013.
28. Greer F.R. Controversies in neonatal nutrition: macronutrients and micronutrients. In: *Gastroenterology and nutrition: neonatology question and controversies*. 2nd ed. by Neu J. Philadelphia: Elsevier saunders; 2012. — P. 129-155.
29. Hey E. Vitamin K—what, why, and when // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. — 2003. — Vol. 88. — P. 80-83.
30. Ipema H.J. Use of Oral Vitamin K for Prevention of Late Vitamin K Deficiency Bleeding in Neonates When Injectable Vitamin K Is Not Available // *Ann Pharmacother*. — 2012. — Vol. 46. — P. 879-883.
31. Joshi A., Jaiswal J.P. Deep vein thrombosis in protein S deficiency // *J Nepal Med Assoc*. — 2010. — Vol. 49. — P. 56-58.
32. Josty T.L., Matthes J.W.A. Prophylaxis of neonatal vitamin K deficiency bleeding in premature infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. — 2001. — Vol. 84. — F218.
33. Klein C.J. Nutrient requirements for preterm infant formulas. Life Sciences Research Office. 9650 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20814 // *J. Nutr*. — 2002. — Vol. 132. — 1395S-1577S.
34. Kumar D., Greer F.R., Super D.M., Suttie J.W., Moore J.J. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108. — N 5. — P. 1117-1122.
35. Laubscher B., Bänziger O., Schubiger G., the Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland // *Eur J Pediatr*. — 2013. — Vol. 172. — P. 357–360.
36. Lippi G., Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths // *Blood Transfus*. — 2011. — Vol. 9. — P. 4-9.
37. Mitsiakos G., Papaioannou G., et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates // *Thrombosis Research*. — 2009. — Vol. 124. — P. 288–291.
38. Mitsiakos G., Giougi E., et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates // *Thrombosis Research*. — 2010. — Vol. 126. — P. 103–106.
39. Monagle P., Barnes C., et al. Developmental haemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — Vol. 95. — P. 362-372.
40. Monagle P., Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. — 2011. — Vol. 16. — P. 294-300.
41. NHMRC (National Health and Medical Research Council) (2010). Joint statement and recommendations on Vitamin K administration to newborn infants to prevent vitamin K deficiency bleeding in infancy – October 2010 (the Joint Statement). Commonwealth of Australia. www.ag.gov.au/cca. ISBN Online: 1864965053.
42. Nimavat D.J. Hemorrhagic Disease of Newborn. Updated: Sep 26, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/974489-overview>.

43. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis // Tennessee. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2013. — Vol. 15. — N 62 (45). — P. 901-902.
44. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002776.
45. Report of Committee on Nutrition: vitamin K compounds and the water-soluble analogues // Pediatrics. — 1961. — Vol. 28. — P. 501-507.
46. Schulte R., Jordan L.C., Morad A., Naftel R.P., Wellons J.C., Sidonio R. Rise in Late Onset Vitamin K Deficiency Bleeding in Young Infants Because of Omission or Refusal of Prophylaxis at Birth // Pediatric Neurology. — 2014. — Vol. 50. — P. 564-568.
47. Shahal Y., Zmora E., Katz M., Mazor D., Meyerstein N. Effect of vitamin K on neonatal erythrocytes // Biol Neonate. — 1992. — Vol. 62. — N 6. — P. 373-378.
48. Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // Blood Rev. — 2009. — Vol. 23. — P. 49-59.
49. Shneider B.L., Magee J.C., Bezerra J.A. et al. Efficacy of Fat-Soluble Vitamin Supplementation in Infants With Biliary Atresia // Pediatrics. — 2012. — Vol. 130. — e607-e614.
50. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S., Takahashi Y., Nishiguchi T., Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: Fifty nationwide survey in Japan // Pediatric International. — 2011. — Vol. 53. — P. 897-901.
51. Takemoto C.M. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. — 2012. — Vol. 47. — P. 105-112.
52. Thureen P.J., Hay W.W. Neonatal Nutrition and Metabolism // 2th Ed. Jr. Cambridge University Press. — 2006.
53. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc // J Amer Diet Association. — 2001. — Vol. 101. — N 3. — P. 294-301.
54. van Hasselt P.M., de Koning T.J., Kvist N. et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Breastfed Infants: Lessons From the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — N 4. — e857-e863.
55. Vanek V.W., Borum P. et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products // Nutrition in Clinical Practice. - 2012. -27, № 4. - 440-491.
56. Volpe J.J. Neurology of the Newborn // 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. — 1094 p.
57. Volpe J.J. Intracranial Hemorrhage in Early Infancy: Renewed Importance of Vitamin K Deficiency // Pediatric Neurology. — 2014. — Vol. 50. — P. 545-546.
58. von Kries R., Kreppel S., Becker A., Tangermann R., Gobel U. Acarboxyprothrombin concentration (corrected) after oral prophylactic vitamin K // Arch Dis Child. — 1987. — Vol. 62. — P. 938-940.
59. Инструкции к препарату "Викасол" производителей, которые разрешают его применение у новорожденных.
60. Инструкция к препарату Виталипид Н.

Таблица 1

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

Показатель	Автор	30 мин	1 сутки	3 сутки	5 сутки	30 сутки	90 сутки	Взрослые
ПВ, с	Mitsiakos G., 2009	15,5 (13,4-19,0)						
	Andrew M., 1987, 1988		13 (10,1-15,9)		12,4 (9,5-15,3)	11,8 (9,3-14,3)	11,8 (9,3-14,3)	12,4 (10,8-13,9)
	Monagle P., 2006		15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)		13,1 (11,5-15,3)		13,0 (11,5-14,5)
АЧТВ, с	Mitsiakos G., 2009	42 (30-57)						
	Andrew M., 1987, 1988		42,9 (31,3-54,5)		42,6 (25,4-59,8)	40,4 (25,6-55,2)	37,1 (24,1-50,1)	33,5 (26,6-40,3)
	Monagle P., 2006		38,7 (34,3-44,8)	36,3 (29,5-42,2)		39,3 (35,1-46,3)		33,2 (28,6-38,2)
МНО	Mitsiakos G., 2009	1,23 (1,01-1,60)						
	Monagle P., 2006		1,26 (1,15-1,35)	1,2 (1,05-1,35)		1,00 (0,86-1,22)		1,00 (0,8-1,2)
ТВ, с	Andrew M., 1987, 1988		23,5 (18,7-28,3)		23,1 (17,0-29,2)	24,3 (19,4-29,2)	25,1 (20,5-29,7)	25,0 (19,7-30,3)
	Monagle P., 2006					17,1 (16,3-17,6)		16,6 (16,2-17,2)
Фибриноген, г/мл	Mitsiakos G., 2009	1,85 (0,65-3,24)						
	Andrew M., 1987, 1988		2,8 (1,7-4,0)		3,1 (1,6-4,6)	2,7 (1,6-3,8)	2,4 (1,1-3,8)	2,78 (1,56-4,00)
	Monagle P., 2006		2,8 (1,92-3,74)	3,3 (2,03-4,01)		2,42 (0,82-3,83)		3,1 (1,9-4,3)

Примечание: представлены среднее значение (95% доверительный интервал)

Таблица 2

**Референсные значения показателей гемостаза у недоношенных детей,
30-36 недель гестации, в зависимости от возраста, по данным разных источников [17, 38]**

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

Примечание: представлены среднее значение (95% доверительный интервал)

Таблица 3

**Референсные значения протромбинового индекса по Квику (ПТИ)
у новорожденных [7]**

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

Лечение ГрБН



Профилактика ГрБН



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

Содержание витамина К1 в пищевых продуктах (мкг/100 г) [15]

Продукты	Содержание
<i>Листовые овощи</i>	
Петрушка сырая	1640,0
Свекла листья, зеленые, вареные	484,0
Шпинат свежий	483,0
Лук зеленый, перо и луковица	207,3
Салат, сырые зеленые листья	174,0
Брокколи	101,0
Капуста сырая белокочанная	60,0
Капуста цветная	16,0
<i>Прочие овощи</i>	
Горох зеленый консервированный	21,4
Огурцы свежие	16,4
Морковь	13,2
Помидоры красные	7,9
Горох дробленый вареный	5,0
Перец сладкий	4,9-7,4
Фасоль вареная	3,5
Редис сырой	2,2
Картофель отваренный	2,1
<i>Растительное масло</i>	
Оливковое масло	48,5
Масло соевое для салатов (гидрогенизированное)	25,0
Масло растительное подсолнечное	5,1
<i>Мясо, птица, колбасы</i>	
Цыпленок	4,0
Баранина постная	3,8
Говядина постная тушеная	1,6
Сосиска говяжья	1,6
<i>Молочные продукты</i>	
Масло соленое сливочное	7,0
Сливки цельные	3,3
Сыр чеддер, швейцарский	2,4
Йогурт низкой жирности	0,2
Молоко 1%-ной жирности	0,08
<i>Яйцо</i>	
Яйцо вареное	0,4
<i>Рыба, морепродукты</i>	
Тунец, консервированный без добавления масла	0,3
Лосось копченый	0,15
<i>Хлеб и мучные изделия</i>	
Хлеб белый	3,2
Печенье овсяное обезжиренное	1,0
Хлеб ржаной, пониженной калорийности	0,4
Макаронны	0,1
<i>Блюда из круп</i>	
Гречневая крупа, приготовленная	1,9
Овсяная каша быстрого приготовления	0,5

Рис белый	0,0
<i>Фрукты</i>	
Чернослив	59,5
Сливы	6,4
Груша	4,5
Изюм без косточек	3,5
Абрикосы	3,4
Яблоки	2,2
Бананы	0,5
<i>Ягоды</i>	
Ежевика	19,8
Черника	19,3
<i>Орехи, семечки</i>	
Тыквенные семечки	47,3
Орехи кешью	34,5
Орехи, фундук	14,1
Орехи грецкие	2,8
Подсолнечника семечки	2,8
Арахис	0,0
<i>Напитки</i>	
Какао, сухой порошок без сахара	1,9
Чай	0,0
<i>Конфеты, сахар, мед</i>	
Молочный шоколад	9,2
Карамель	2,0
Зефир, мармелад, мед, сахар	0,0