

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Д.О. Иванов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Иванов Д.О. История изучения геморрагической болезни новорожденных // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 118–125. doi: 10.17816/PED84118-125

Поступила в редакцию: 25.05.2017

Принята к печати: 03.07.2017

В статье отражены основные исторические периоды изучения геморрагической болезни новорожденных. Клинические наблюдения, описывающие кровотечения у новорожденных, возникающие без видимого повреждения, известны с XVII века и встречаются в работах Франсуа Морисо и Георга Вольфганга Веделя. Роль поражения печени при развитии кровотечения у младенцев отмечали английские врачи Джон Хуксхам (1672–1768) и Джон Чейн (1777–1836). В 1871 году Людвиг Грандидье провел дифференциальную диагностику между пупочными кровотечениями у новорожденных и клиникой гемофилии. Позднее И.П. Павлов показал, что у собак значительно удлиняется время свертывания крови при выключении печени из кровообращения. Таким образом, отчасти стала понятна этиология геморрагического синдрома, но патогенез этого страдания при заболеваниях печени оставался неизвестен. Чарльз Таунсенд в 1894 году, описывая 50 случаев коагулопатии у новорожденных, впервые обратил внимание на взаимосвязь между объемом грудного вскармливания и развитием кровоточивости, а также предложил называть эту нозологическую форму «геморрагическая болезнь новорожденных». В конце 20-х годов прошлого века Хенрик Дам выделил неизвестные вещества из зеленых листьев люцерны и описал их как жирорастворимый витамин К (от слова коагуляция). В 1943 году Х. Дам и Э. Дойзи получили Нобелевскую премию за открытие и установление химической структуры витамина К. В 1943 году группа советских биохимиков синтезировала водорастворимый аналог витамина К (K₃, викасол), быстро внедренный в клиническую практику и показавший свою высокую эффективность у больных с гиповитаминозом К. В 1945 году Ю.Ф. Домбровская предположила, что геморрагическая болезнь новорожденных обусловлена дефицитом витамина К. Дальнейшее изучение развития геморрагической болезни новорожденных связано с изучением биохимии патогенеза заболевания, выявлением его различных форм и разработкой методик лечения и профилактики в зависимости от выявленных особенностей.

Ключевые слова: геморрагическая болезнь; дефицит витамина К; новорожденные; внутричерепные кровоизлияния; поражения печени.

HISTORY OF THE STUDY OF HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS

© D.O. Ivanov

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Ivanov DO. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):118-125. doi: 10.17816/PED84118-125

Received: 25.05.2017

Accepted: 03.07.2017

The article describes the main historical periods of the study of hemorrhagic disease of newborns. Clinical observations, describing bleeding of newborns, which occurs without visible damage, known since the seventeenth century and are found in the works of Francois Mauriceau and Georg Wolfgang Wedel. The role of the liver injury in the development of bleeding of infants noticed English physicians John Huxham (1672-1768) and John Cheyne (1777-1836). In 1871 Ludwig Grandidier conducted differential diagnosis between umbilical bleeding of neonates and the hemophilia clinic. Later I.P. Pavlov showed, that the clotting time of dog's blood significantly prolongs when you turn off the liver from the blood circulation. In that way, partly began to understand the etiology of hemorrhagic syndrome, but the pathogenesis of this suffering, in diseases of the liver remained unknown. Charles Wendell Townsend in 1894, describing 50 cases of coagulopathy of newborns, at the first time paid attention to the connection between breastfeeding and development of bleeding and offered to call this nosological form as "hemorrhagic disease of newborns". In the late 20s of the last century Henrik Dam have identified the unknown substances from green lucerne leaves and described them as the fat-soluble vitamin K (coagulation). In 1943 H. Dam and E. Doisy received the Nobel prize for the discovery and establishment of the chemical structure of vitamin K. In 1943, a group of Soviet biochemists have synthesized a water-soluble analogue of vitamin K (K₃, vicasolum), quickly introduced into clinical practice and showed their high efficiency in patients with hypovitaminosis K. In 1945 Yu.F. Dombrovskaya suggested that

haemorrhagic disease of newborns caused by deficit of vitamin K. Further researching of the development of haemorrhagic disease of newborns is associated with the study of the biochemistry of the pathogenesis of the disease, identify its various forms and development of treatment techniques and prevention, depending on the identified features.

Keywords: hemorrhagic disease; vitamin K deficit; newborns; intracranial hemorrhage; liver damages.

Клинические наблюдения, описывающие кровотечения у новорожденных, возникающие без видимого повреждения, известны с XVII века [15]. В 1694 году Франсуа Морисо (Francois Mauriceau) описал ребенка с развившейся кровавой рвотой в первый день жизни. В последующем (на 2–3-и сутки жизни) рвота продолжалась, но стала меньше [16].

А.М. Абезгауз (1970) обращает внимание, что в 1683 году знаменитый немецкий врач и алхимик Георг Вольфганг Ведель (Wedel G.W.) (1645–1721) (рис. 1) выпустил монографию «De haemorrhagia



Рис. 1. Георг Вольфганг Ведель (Wedel G.W.) (12.11.1645–06.09.1721)

universali ex ictero nigro lethali». В ней он впервые описал больных с «черной желтухой», погибших от кровотечения. Он был разносторонним ученым. Кроме медицины Г.В. Ведель очень плодотворно занимался химией, изобретал новые лекарства, выпустил немецкий перевод греческой Библии.

В 1773 году, уже после смерти известного английского врача Джона Хуксхама (John Nuxham) (1672–1768), вышла его монография (рис. 2), в которой он указывает на факт частого развития кровотечений при желтухах.

Вероятно, первым, кто описал ассоциацию между развитием пупочного кровотечения и обструкцией желчевыводящих путей, был Джон Чейн (John Cheyne) (рис. 3) [16]. Сделал он это в 1801 году в своей монографии «Очерки о детских болезнях».

Как правило, его помнят не за это открытие, а за описанное им впервые нарушение дыхания у больных, перенесших инсульт, и получившее название Чейна. Позже эдинбургский профессор Уильям Стокс (William Stokes) описал подобный симптом при сердечной недостаточности. Кстати, подобный тип дыхания бывает и в норме у детей младшего возраста. В честь первооткрывателей дыхание получило название Чейна–Стокса. Англоязычные авторы чтут своих соотечественников, и, конечно, это очень хорошо. Кроме того, в англоязычной литературе Джона Чейна считают одним из основателей научной неврологии [17–20]. В частности, он предложил новый патогенез и формы острой гидроцефалии.



Рис. 2. Титульный лист монографии Джона Хуксхама (John Nuxham)



Рис. 3. Джон Чейн (John Cheyne) (1777–1836)

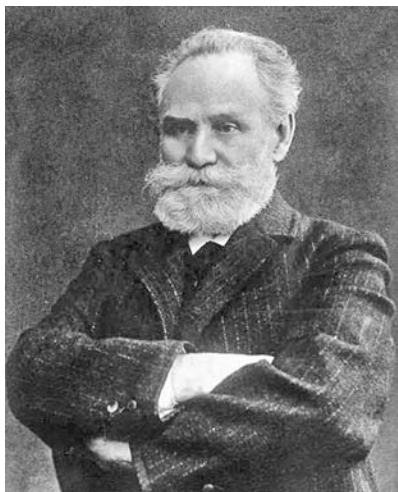


Рис. 4. Иван Петрович Павлов (1849–1936)

В 1871 году известный немецкий врач Людвиг Грандидье (Ludwig Grandidier) (1810–1878), изучавший 40 лет своей жизни гемофилию, выпустил монографию, посвященную этому заболеванию. В ней он провел дифференциальную диагностику между пупочными кровотечениями у новорожденных и клиникой гемофилии [21].

В XIX веке многие исследователи обращали внимание, что при различных заболеваниях печени часто развивается геморрагический синдром. В 1885 году И.П. Павлов (рис. 4) в ряде экспериментальных работ установил, что у собак значительно удлиняется время свертывания крови при выключении печени из кровообращения. Таким образом, отчасти стала понятна этиология геморрагического синдрома, но патогенез этого страдания при заболеваниях печени оставался неизвестен.

Впервые описание коагулопатии, имевшей признаки тяжелой недостаточности витамина К, дал Чарльз Таунсенд (Charles Wendell Townsend) (рис. 5) в 1894 году [15]. Он сообщил о 50 детях, имевших схожие клинические проявления, что позволило отнести их в одну группу [22]. Ч. Таунсенд также провел дифференциальную диагностику описанного им заболевания от гемофилии. Среди этих признаков следующие: обычно кровоточивость развивается гораздо раньше, чем это бывает при гемофилии, на вторые-третьи сутки жизни; отсутствие семейной «предрасположенности»; ограниченность клинических проявлений неонатальным периодом. Приводя историю болезни девятидневного ребенка с предполагаемым диагнозом «гемофилия», внутричерепным кровоизлиянием и безнадежным прогнозом, Ч. Таунсенд отметил, что «кровоточивость у ребенка развилась вследствие недостаточности грудного молока у матери и вскармливание его кор-

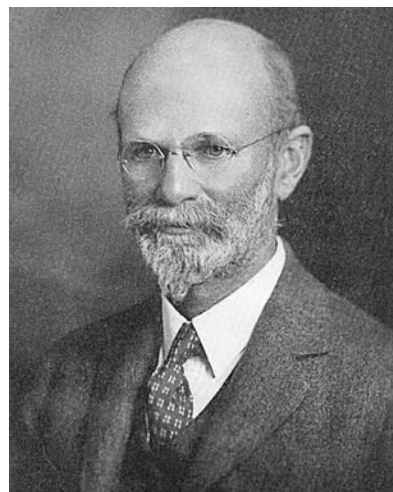


Рис. 5. Чарльз Таунсенд (Charles Wendell Townsend) (1859–1934)

милией достаточным объемом спасло ему жизнь». Таким образом, именно Ч. Таунсенд впервые обратил внимание на взаимосвязь между объемом грудного вскармливания и возможным развитием кровоточивости. Он также предложил называть эту нозологическую форму «геморрагическая болезнь новорожденных» (ГрБН).

Несколько слов о Ч. Таунсенде. Интересно, что в мире он более известен как орнитолог и писатель. Однако у себя на родине, в Бостоне, он был известен не только как опытный акушер, но и педиатр. В общем-то, это хорошо заметно по тем клиническим наблюдениям, которые позволили ему описать ГрБН.

Но даже эти клинические наблюдения не позволили понять патогенез ГрБН. Открытие произошло в какой-то степени «случайно». В конце 20-х годов прошлого века датский биохимик, преподаватель Копенгагенского университета Хенрик Дам (Carl Peter Henrik Dam) (1895–1976) (рис. 6) изучал последствия, возникавшие у цыплят, находившихся на безхолестериновой диете.

Он заметил, что при нахождении на диете в течение нескольких недель у некоторых птиц развился геморрагический синдром (множественные кровоизлияния во внутренние органы, подкожную клетчатку и т. д.) (см. рис. 7). Кроме того, он обнаружил, что время свертывания крови у цыплят, имеющих геморрагический синдром, удлинено. Кормление очищенным холестерином не приводило к купированию симптомов заболевания. Геморрагический синдром исчезал, если цыплят кормили зернами злаков [23, 24]. Позже, в 1939 году, Х. Дам совместно с П. Каррером (швейцарским биохимиком, лауреатом Нобелевской премии по химии 1937 года) выделил неизвестные вещества из зеленых ли-

стве люцерны и описал их как жирорастворимый витамин. Новый витамин увеличивал скорость свертывания крови. Х. Дам дал ему название витамин К (от слова коагуляция). Оно за ним и закрепилось. Витамин, полученный из люцерны, назвали филлохиномом.

Х. Дам в дальнейших исследованиях установил, что кишечные бактерии животных и человека образуют витамин К, который необходим для синтеза протромбина (II фактора свертывания крови). Он предложил его применять в клинической практике (для остановки кровотечений, в том числе и при хирургических вмешательствах, заболеваниях печени и т. д.). Известен он и другими исследованиями, посвященными метаболизму витаминов. Например, в 40–50-х годах прошлого века он установил, что мышечная дистрофия возникает при недостатке витамина Е.



Рис. 6. Хенрик Дам (Carl Peter Henrik Dam) (1895–1976)

1278 H. DAM

Table I (cont.).

Chick No.	Age in days when		Weight g.	Hæmo-globin (Sahlb) g.	Time of clotting mins.	Hæmorrhages	
	Dead	Killed				In the lining of the gizzard	Else-where
Group 137. 20 % dried calf-brain:							
887	—	23	92	48	>30	+	0
888	—	30	81	30	>30	+	+
889	—	28	67	40	>60	+	+
890	—	19	66	10	>60	+	0
891	—	31	136	52	>60	0	0
Group 157. 20 % dried ox-muscle:							
984	—	35	130	45	>30	0	0
985	—	23	175	40	6	0	+
986	—	34	210	36	>300	?	+
987	—	24	116	46	12	+	+
988	—	35	220	40	10	0	+
Group 158. 20 % dried adrenals (ox):							
989	—	33	112	55	3½	0	0
990	—	33	112	52	12	0	0
991	6	—	22	—	>10	?	0
992	5	—	28	—	—	0	0
993	—	9	41	50	15	0	0
Group 159. 20 % dried ox-kidney:							
994	—	39	214	48	35	0	0
995	—	39	252	35	4	0	0
996	5	—	38	—	—	0	0
997	—	37	330	48	9½	0	0
998	6	—	40	—	—	0	0
1053	—	39	178	52	12	0	0
1054	—	32	187	44	23	0	0
Group 160. 20 % dried ox-lung:							
999	—	41	172	30	>200	?	+
1000	—	41	150	30	30	+	+
1001	—	29	180	25	>60	0	+
1002	40	—	170	—	—	+	+
1003	—	23	164	42	18	0	++
Group 161. 20 % dried calf-thymus:							
1004	—	35	132	40	>120	0	+
1005	—	38	191	47	60	0	0
1006	—	38	150	42	30	0	0
1007	—	38	170	51	16	+	+
1008	—	35	68	30	4½	+	+
Group 105. 20 % dried hog-liver:							
721	—	29	133	60	1	0	0
722	—	22	147	—	—	0	0
723	7	—	39	—	—	0	0
724	—	28	177	55	1	0	0
725	—	42	290	43	1	0	0
1164	—	26	140	55	1	0	0
1164a	—	31	251	53	16	0	0
1165	—	29	134	48	2	0	0
1166	—	31	154	50	5	0	0
1167	—	31	167	54	4½	0	0
1168	—	28	165	50	1-3	0	?
FRACTIONS OF HOG-LIVER.							
Group 124. 20 % dried hog-liver extracted with ether:							
821	—	24	150	46	20	+	+
822	—	26	153	50	10	+	+
823	—	18	93	47	>1000	+	+
824	—	27	178	50	>30	0	?
825	24	—	138	52	>60	0	+

Рис. 7. Из работы Х. Дама «The antihæmorrhagic vitamin of the chick». Отмечены цыплята, имеющие геморрагический синдром, у каждого цыпленка измерено время свертывания крови и т. д.

В 1935 году А. Квик (A. Quick) обнаружил гиповитаминоз К у больных, страдающих обтурационной желтухой [25, 26]. Также в 1939 году в Университете Сент-Луиса (США) Э. Дойзи (Edward Adelbert Doisy) получил из гниющей рыбной муки витамин, обладающий антигеморрагическими свойствами, но с отличной химической структурой, чем витамин, выделенный из листьев люцерны. Этот витамин получил название К₂ (менахион) [27]. Позже было выяснено, что структурные и функциональные отличия двух веществ крайне незначительны. Структурно филлохинон отличается от менахиона наличием лишь одной двойной связи в изопреновом фрагменте, ближайшем к кольцу (рис. 8).

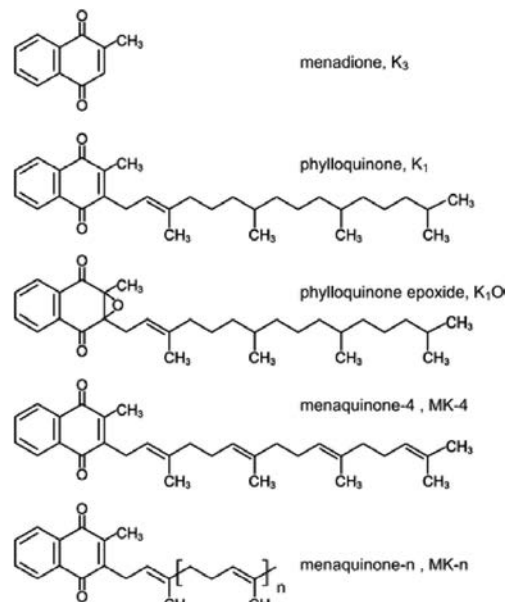


Рис. 8. Формы витамина К (Shearer M.J., Newman P., 2014) [50]



Рис. 9. А.В. Палладин (29 августа (10 сентября) 1885, Москва – 6 декабря 1972, Киев)

В 1943 году Х. Дам и Э. Дойзи получили Нобелевскую премию за открытие и установление химической структуры витамина К.

В 1943 году группа советских биохимиков под руководством академика А.В. Палладина синтезировала водорастворимый аналог витамина К (K_3 , ви-касол). Он быстро был внедрен в клиническую практику, поскольку показал свою высокую эффективность у больных с гиповитаминозом К, например, развившегося в результате болезней печени. Справедливо критикуя в настоящее время ви-касол за ряд выраженных побочных эффектов, имеющих у данного препарата, нельзя забывать о том, что внедрение этого препарата в клиническую практику спасло жизнь десятков тысяч людей. И, конечно, в этом огромная заслуга группы советских биохимиков, возглавляемых Александром Владимировичем Палладиным — выпускником Санкт-Петербургского университета, Президентом Академии наук Украинской Советской Социалистической Республики (рис. 9).

Говоря о витаминах, необходимо упомянуть еще одно имя — Николая Ивановича Лунина (рис. 10).

Я не буду подробно приводить его биографию, она достаточно хорошо известна и описана. Обращу внимание читателя только на два аспекта. В 1880 году, то есть в возрасте 26 лет, он защитил диссертацию («О значении неорганических солей для питания животных») на ученую степень доктора медицины. Конечно, 26 лет для защиты диссертации в общем-то рано, но дело не в этом. Дело в главном выводе диссертации. Но вначале о методологии работы. Н.И. Лунин исследовал две группы мышей. Одну он кормил нативным коро-



Рис. 10. Николай Иванович Лунин (1854–1937)

вым молоком, вторую — искусственной смесью, содержащей белки, жиры, углеводы и минеральные соли. Состав и соотношение указанных веществ, полностью соответствовали их содержанию в молоке. Все мыши, находящиеся во второй группе, погибли. Какой вывод делает Н. И. Лунин? Наверное, сам читатель может догадаться? Вот он: «...если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания» [28].

По отзывам современников, члены ученого совета Дерптского университета крайне скептически высказались о научной ценности представленной диссертации. Но тем не менее искомую степень Н.И. Лунину присвоили. Надо отметить, что диссертация не осталась незамеченной зарубежными коллегами. И многие пытались повторить опыты Н.И. Лунина... но не смогли. Какой вывод они сделали, тоже не сложно догадаться. Повторить опыты удалось через 30 лет. В конечном счете за решение этого вопроса Ф.Г. Хопкинс и Х. Эйкман в 1929 году получили Нобелевскую премию. Вероятно, читатель понял, что в своей диссертации описал Н.И. Лунин — он открыл витамин.

А второе, на что хотели бы обратить внимание читателя, — с 1914 по 1920 год Николай Иванович был председателем общества детских врачей. Похоронен Н.И. Лунин в Санкт-Петербурге на Волков-

ском лютеранском кладбище, рядом с его учителем К.А. Раухфусом (рис. 11).

Возвращаясь к истории изучения витаминов группы К, необходимо отметить, что, как указывает М.С. Мачабели [29], уже в 1945 году И.М. Рцхиладзе описал низкое содержание витамина К у новорожденных детей в первые часы жизни. В том же году академик АМН СССР Юлия Фоминична Домбровская (рис. 12) предположила, что геморрагическая болезнь новорожденных обусловлена дефицитом витамина К.

О Юлии Фоминичне написано много, поэтому подробную ее биографию приводить в данной статье излишне. Очень интересны воспоминания ее ученика Д.В. Колесова [30]. Отмечу лишь несколько обстоятельств ее биографии. Закончила она Женский медицинский институт в Санкт-Петербурге в 1913 году. Таким образом, она является воспитанницей Санкт-Петербургской педиатрической школы. Она была председателем президиумов Всесоюзного и Московского обществ педиатров. В 1970 году ей «за цикл работ по физиологии и патологии детей раннего возраста, содействующих резкому снижению заболеваемости и смертности среди них», совместно с А.Ф. Туром и Г.Н. Сперанским была присуждена Ленинская премия.

Основные работы Ю.Ф. Домбровской посвящены роли витаминов в норме и при разнообразной патологии у детей, инфекционно-аллергических заболеваний, пневмоний и т. д. Очень известен учебник «Пропедевтика детских болезней», написанный в соавторстве с В.И. Молчановым и Д.Д. Лебедевым. Он выдержал 5 изданий.

В том же 1970 году в Ленинграде была выпущена монография «Геморрагические заболевания у детей» известного детского гематолога А.М. Абезгауза, работавшего в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. В ней автор подробно описывает этиологию, патогенез, клинику ГрБН. Приводит подробные клинические наблюдения. Обращает внимание на токсическое действие повышенных доз синтетических препаратов витамина К (викасола). Единственное, что не приводит классификацию данного заболевания, что, конечно, важно для разработки и внедрения профилактических мероприятий.

Уже в 1961 году эксперты Американской академии педиатрии рекомендовали введение всем новорожденным препаратов витамина К₁ (филлохинона) сразу же после рождения. С тех пор многократно, на основании многочисленных исследований, обсуждались вопросы, связанные со способом и режимом профилактики.



Рис. 11. Могила Н.И. Лунина. Справа плита на могиле К.А. Раухфуса

До 80-х годов прошлого века выделяли две формы ГрБН — раннюю и классическую. При этом необходимо отметить, что еще в 1966 году в Таиланде была описана поздняя форма геморрагической болезни [31], но, как это часто бывает, данное событие осталось незамеченным для западных коллег. А может, не хотели заметить. Справедливости ради подчеркнем, что в 1983 году в Великобритании появилась статья с символическим названием «Геморрагическая болезнь новорожденных возвращается» [32]. Авторы статьи предположили, что увеличение частоты геморрагического синдрома у детей в постнатальном периоде связано с отказом от искусственного вскармливания и большим количеством младенцев,



Рис. 12. Домбровская Ю.Ф. (1890–1976)

Таблица 1

Классификация геморрагической болезни новорожденных [32]

Форма	Время	Проявление геморрагического синдрома	Этиологические факторы
Ранняя	Первые 24 часа жизни	Кровоизлияния кожные, внутричерепные, легочные, желудочно-кишечные	Лекарства, применяемые матерью (такие как варфарин, антиконвульсанты)
Классическая	1–7-й день	Желудочно-кишечное, пупочное, носовое кровотечение, экхимозы	Чаще всего идиопатические, как правило, дети находятся на грудном вскармливании
Поздняя	После 8 дней (максимальное время проявления клинической симптоматики — 3–8 недель жизни)	Внутричерепное, кожное, желудочно-кишечное	Идиопатические и вторичные. Среди факторов риска — грудное вскармливание, часто присутствие холестаза. Вторичные случаи обусловлены мальабсорбцией вследствие некоторых заболеваний (таких как билиарная атрезия, дефицит альфа-1-антитрипсина, муковисцидоз) или хронической диареей. Длительная антибактериальная терапия рассматривается как дополнительный фактор риска

вскармливаемых исключительно грудью. Это приводит к снижению поступления витамина К со всеми вытекающими клиническими последствиями. Так поздняя форма ГрБН была описана еще раз.

В 1985 году Р.А. Lane, W.E. Hathaway [33] предложили новую классификацию (табл. 1), одобренную педиатрической подкомиссией международного общества по тромбозу и гемостазу. В настоящее время понятно, что все обстоит сложнее: необходимо выделять идиопатическую ГрБН и вторичную, возникающую при различных заболеваниях у детей (атрезия желчевыводящих путей, дефицит α 1-антитрипсина, гепатитов и т. д.), как правило, не диагностированных. Но тем не менее классификация пока остается прежней, хотя и требует изменений.

Дальнейшее изучение развития геморрагической болезни новорожденных связано с изучением биохимии патогенеза заболевания, выявлением его различных форм и разработкой методик лечения и профилактики в зависимости от выявленных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH pediatric/perinatal subcommittee. International society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81:456-61.
2. Woods CW, Woods AG, Cederholm CK. Vitamin K deficiency bleeding: a case study. *Adv Neonatal Care.* 2013;13(6):402-407. doi: 10.1097/ANC.000000000000026.
3. Seguna R, Maw KZ, Lyall HD, Bowles KM. "Haemorrhagic disease of the newborn" 89 years later than expected: vitamin K deficiency bleeding. *Lancet.* 2014;384(9942):556. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60999-5.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие для студентов: в 2 т. – 7-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – Т. 1. [Shabalov NP. Neonatology. Study guide for students in 2 vol. 7th ed. Moscow: Medpress-inform; 2015. Vol. 1. (In Russ.)]
5. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009;23(2):49-59. doi: 10.1016/j.blre.2008.06.001.
6. Salomonsen L. On the prevention of hemorrhagic disease of the new-born by the administration of cow's milk during the first two days of life. *Acta Paediatr.* 1940;28:1-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.1940.tb15999.x.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis. Tennessee, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(45):901-902.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961;28:501-507.
9. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ.* 1991;303:1105-1109. doi: 10.1136/bmj.303.6810.1105.
10. Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding

- in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr Int*. 2011;53(6):897-901. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
11. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health*. 2011;47:460-464. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01995.x.
 12. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev*. 2010;86(Suppl.1):63-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.017.
 13. McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):759-66. doi: 10.1136/adc.2006.104752.
 14. Stokowski LA. Reemergence of vitamin K deficiency bleeding. *Adv Neonatal Care*. 2014;14(2):75.
 15. Obladen M. Innocent blood: a history of hemorrhagic disease of the new-born. *Neonatology*. 2015;107(3):206-212. doi: 10.1159/000369523.
 16. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей. – М.: Медицина, 1970. – 324 с. [Abezgauz AM. Hemorrhagic disease in children. Moscow: Medicine; 1970. 324 p. (In Russ.)]
 17. Tollis D. Who were... Cheyne and Stokes? *Nurs Times*. 1995;91(14):40.
 18. Lyons JB. John Cheyne's classic monographs. *J Hist Neurosci*. 1995;4(1):27-35. doi: 10.1080/09647049509525624.
 19. Sternbach GL. John Cheyne and William Stokes: periodic respiration. *J Emerg Med*. 1985;3(3):233-236. doi: 10.1016/0736-4679(85)90078-2.
 20. Bendiner E. The Dublin school: from poverty, a rich legacy. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1984;19(6):221-247. doi: 10.1080/21548331.1984.11702853.
 21. Grandidier L. Die Haemophilie oder die Bluterkrankheit. Wigand; 1855. 158 p.
 22. Townsend CW. The haemorrhagic disease of the new-born. *Arch Pediatr*. 1894;11:559-565.
 23. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J*. 1935;29(6):1273-85. doi: 10.1042/bj0291273.
 24. Dam H, Lewis L. The chemical concentration of vitamin K. *Biochem J*. 1937;31(1):17-21.
 25. Quick AJ. The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science*. 1940;92(2379):113-4. doi: 10.1126/science.92.2379.113-a.
 26. Quick AJ. Effect of synthetic vitamin K and of quinine sulfate on the pro-thrombin level. *J Lab Clin Med*. 1946;31:79-84.
 27. Thayer SA, Maccorquodale DW, Binkley SB, Doisy EA. The isolation of a crystalline compound with vitamin K activity. *Science*. 1938;88(2280):243. doi: 10.1126/science.88.2280.243.
 28. Lunin N. Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1881;5:31-39.
 29. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. – М.: Медицина, 1970. – 303 с. [Machabeli MS. Coagulopathies syndromes. Moscow: Medicine; 1970. 303 p. (In Russ.)]
 30. Колесов Д.В. Устойчивая доминанта моего внутреннего мира (к 110-летию со дня рождения Ю.Ф. Домбровской). [Kolesov DV. Stable dominant of my inner world (to the 110 anniversary since the birth of the U.F. Dombrowskaya). (In Russ.)]. Доступно по: <http://rl-online.ru/info/authors/35.html>.
 31. Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P. Vitamin K Study Group. Vitamin K deficiency bleeding in Thailand: a 32-year history. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1998;29:649-654.
 32. McNinch AW, Orme RLE, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn returns. *Lancet*. 1983;1:1089-90. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91921-9.
 33. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr*. 1985;106:351-359. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80656-9.

◆ Информация об авторе

Дмитрий Олегович Иванов – д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, главный неонатолог МЗ РФ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Information about the author

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector, Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.