

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 28.12.2023
Принята к печати 26.09.2024



EDN: UUXVKV

Контактная информация:

Головина Елена Михайловна,
лаборант-исследователь
лаборатории патологии гемостаза ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; врач-гематолог
отделения детской онкологии
и гематологии с химиотерапией
ГБУ РО «Областная детская
клиническая больница»
Адрес: 344015, Ростов-на-Дону,
ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14
E-mail: golovinhelen@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 28.12.2023

Accepted 26.09.2024

Correspondence:

Elena M. Golovina,
a research technician at the Laboratory
of Hemostasis Disorders at the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare of
the Russian Federation; a hematologist
at the Department of Pediatric Oncology and
Hematology with Chemotherapy at Regional
Children's Clinical Hospital
Address: 339 Rifle Division St. 14,
Rostov-on-Don 344015, Russia
E-mail: golovinhelen@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-162-167

Витамин К-зависимая коагулопатия у новорожденных и детей первых месяцев жизни

Е.М. Головина^{1,2}, К.С. Асланян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Значимый вклад в структуру геморрагических заболеваний у детей в возрасте до 6 месяцев вносит витамин К-зависимая коагулопатия – заболевание, развивающееся в результате дефицита витамина К. Среди ее форм наиболее грозной является поздняя – до половины случаев сопровождаются внутричерепными кровоизлияниями, которые при несвоевременной диагностике нередко приводят к инвалидизирующим осложнениям и даже летальному исходу. Данный обзор содержит данные о распространенности, подходах к лечению и профилактике витамин К-зависимой коагулопатии у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Ключевые слова: поздняя геморрагическая болезнь новорожденных, витамин К, дети, коагулопатия, менадиона натрия бисульфит, кровотечение

Головина Е.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 162–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-162-167

Vitamin K-dependent coagulopathy in neonates and infants

Е.М. Golovina^{1,2}, К.С. Aslanyan²

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don

Vitamin K-dependent coagulopathy caused by vitamin K deficiency holds an important place among bleeding disorders in newborns and infants. The late type of this disease is considered to be the most dangerous one because up to 50% of children develop intracranial hemorrhage which often leads to disability or even death if diagnosis is delayed. Here, we report on the prevalence, treatment and prevention of vitamin K-dependent coagulopathy in neonates and infants.

Key words: late hemorrhagic disease of the newborn, vitamin K, children, coagulopathy, menadione sodium bisulfite, bleeding

Golovina E.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 162–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-162-167

Геморрагические состояния у детей первых месяцев жизни являются серьезной проблемой, при отсутствии своевременной адекватной диагностики они приводят к инвалидизации и гибели пациентов. Среди причин нарушений свертываемости крови у детей в возрасте до 6 месяцев важной выглядит витамин К-зависимая коагулопатия, также называемая геморрагической болезнью новорожденного. Ключевым звеном патогенеза данного заболевания является развитие дефицита витамина К.

Витамин К представляет собой жирорастворимый витамин, который является кофактором синтеза и активации II, VII, IX, X факторов свертывания крови, а также протеинов С, S и Z [1]. Образование активных форм витамина К происходит под действием витамин К-эпоксидредуктазы, затем он опосредует процесс гамма-глутамин-карбоксилирования выше указанных факторов, что, в свою очередь, приводит

к образованию их активных форм. Описаны 3 формы витамина К: филлохинон (K₁), менахинон (K₂) и менадион (K₃) [2]. Витамин K₁ наиболее представлен в организме человека (до 90% всех форм), он обладает наибольшей биодоступностью и поступает в организм алиментарно. Витамин K₂ синтезируется кишечной микрофлорой и играет важную роль в поддержании физиологической концентрации витамина К в организме детей первого года жизни по завершении процесса бактериальной колонизации кишечника [2, 3]. Витамин K₃ является синтетической изоформой, он обладает худшим профилем безопасности и при использовании в стандартных дозах в профилактических и лечебных целях может приводить к развитию острого гемолиза, особенно у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы [4].

Из-за высокой алиментарной доступности витамина К и способности микробиоты кишечника к его

синтезу дефицит данного витамина крайне редко развивается у взрослых и детей старше 6 месяцев. К развитию дефицита витамина К у новорожденных и детей первых месяцев жизни приводят разнообразные факторы. Так, например, витамин К не синтезируется плодом и проникает через плаценту лишь в небольших количествах, что доказано исследованиями содержания витамина К и его метаболитов в пуповинной крови, поэтому нарушение его плацентарного трансфера может приводить к развитию дефицита [5]. В литературе описаны случаи гибели новорожденных, не получивших профилактического введения витамина К в первые сутки [6]. Грудное молоко также содержит минимальные количества витамина К, недостаточные для обеспечения физиологической потребности [7]. Другой причиной является незрелость кишечной микробиоты – она играет важную роль в синтезе витамина К, особенно у детей до 1 года, практически не получающих его извне [7]. Поскольку витамин К является жирорастворимым, его всасывание напрямую зависит от нормальной функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, поэтому при нарушении их работы (в том числе и функциональном) возможно развитие дефицита [5, 6]. Достаточно редкой причиной является снижение активности витамин К-эпоксидредуктазы, которое, в свою очередь, приводит к уменьшению количества активных форм витамина К в организме [7].

На основании вышеизложенных факторов, способствующих развитию дефицита витамина К, были сформулированы факторы риска витамин К-зависимой коагулопатии [8]:

- исключительно грудное вскармливание;
- отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка;
- хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении;
- родоразрешение путем кесарева сечения;
- недоношенность;
- длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К;
- длительная антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия;
- заболевания ребенка, связанные с нарушением синтеза и всасывания витамина К (синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, холестаза и др.);
- прием матерью во время беременности некоторых лекарственных средств (антагонисты витамина К, противосудорожные препараты, большие дозы антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты непосредственно перед родами);

- эклампсия и преэклампсия;
- патология печени и кишечника у матери.

Таким образом, учитывая, что некоторые из перечисленных факторов являются физиологическими и широко распространены в популяции, дефициту витамина К и развитию витамин К-зависимой коагулопатии в той или иной степени подвержены все новорожденные, в связи с чем изучение ее распространенности и подходов к профилактике является важной задачей.

Классификация и эпидемиология в допрофилактическую эпоху

Впервые витамин К-зависимая коагулопатия была описана в 1894 г. Чарльзом Тоунсендом. Он сообщил о 50 детях, заболевании у которых возникало на 2–4-е сутки и протекало иначе, чем классическая гемофилия. Тогда и был введен термин «геморрагическая болезнь новорожденных» [8]. Позднее было установлено, что заболевание может развиваться и у детей, вышедших из периода новорожденности, однако термин уже укоренился. В 1939 г. был открыт витамин К₁, а в период 1946–1952 гг. проведены исследования, подтвердившие, что причиной геморрагической болезни новорожденных является дефицит витамина К [9, 10].

Традиционно в зависимости от сроков появления симптомов выделяют раннюю (возникающую в первые 24 часа жизни), классическую (2–7-е сутки жизни) и позднюю (8-й день – 6-й месяц жизни) формы витамин К-зависимой коагулопатии [11]. Исторически до начала массовой профилактики общая распространенность заболевания широко варьировала в популяционных исследованиях и составляла от 5,8 до 80 случаев на 100 000 новорожденных [12, 13]. При этом поздняя витамин К-зависимая коагулопатия составляла большую часть всех случаев заболевания, насчитывая, по данным литературы, от 4,4 до 72 случаев на 100 000 новорожденных [14].

Поздняя форма впервые была описана в Таиланде в 1966 г. у 93 детей, находящихся на грудном вскармливании [15]. Она делится на идиопатическую (возникающую при отсутствии других причин кроме исключительно грудного вскармливания) и вторичную (при наличии других факторов риска), чаще всего ее клинические проявления приходятся на 2–12-ю недели жизни [16]. Причем в одном из популяционных исследований, проведенном в Японии, идиопатическая форма встречалась в 7,5 раз чаще, чем вторичная, а в 87,7% всех зарегистрированных случаев заболевание развивалось у детей, получающих исключительно грудное вскармливание [17]. У детей с поздней формой также встречаются кожно-слизистые, гастроинтестинальные геморрагические проявления, однако в отличие от

других форм доминируют внутричерепные кровоизлияния – они встречаются в 50–82% случаев, нередко не сопровождаются кожно-слизистым геморрагическим синдромом и в 20–50% случаев приводят к летальному исходу [16, 18, 19]. Последствия поздней витамин К-зависимой коагулопатии зачастую приводят к инвалидизации и даже гибели пациентов. Так, по данным исследования, проведенного в Японии, из 427 пациентов с поздней формой витамин К-зависимой коагулопатии 62 (14,5%) пациента погибли и у 171 (40%) были зарегистрированы тяжелые неврологические осложнения [16].

В небольшом количестве публикаций описывается состояние проблемы при отсутствии рутинной профилактики в настоящее время. Так, с 2008 по 2012 г. в Египте у 70 младенцев, не получивших профилактику, развились внутричерепные кровоизлияния по причине дефицита витамина К. Причем у 44 доношенных пациентов была зарегистрирована поздняя форма заболевания [20]. Согласно данным еще одного недавнего исследования, с 2015 по 2020 г. в Ираке было зарегистрировано 47 случаев поздней витамин К-зависимой коагулопатии, у 32% были зарегистрированы внутричерепные кровоизлияния, у 21% развились хронические неврологические осложнения и 23% пациентов погибли [21].

Диагностика и лечение поздней витамин К-зависимой коагулопатии

Диагностика витамин К-зависимой коагулопатии, как правило, основывается на сочетании характерной клинической картины: остро возникшего геморрагического синдрома и изменений в коагулограмме – удлинение активированного частичного тромбoplastинового времени и протромбинового времени при нормальном количестве фибриногена и тромбоцитов. В случаях, когда диагностика заболевания затягивается, может также отмечаться и удлинение тромбинового времени. Косвенным признаком, подтверждающим диагноз витамин К-зависимой коагулопатии у пациента, может служить нормализация этих параметров после введения витамина К [16]. Также стоит отметить, что для поздней формы витамин К-зависимой коагулопатии единственным геморрагическим проявлением может быть спонтанное внутричерепное кровоизлияние, что требует настороженности врачей всех специальностей при остром появлении у ребенка рвоты, срыгиваний, монотонного плача и других признаков церебральной недостаточности.

Главной задачей в лечении поздней витамин К-зависимой коагулопатии является быстрое восполнение дефицита витамина К и купирование геморрагических проявлений. Рекомендации международных сообществ предлагают введение вита-

мина К₁, однако единственной доступной формой в России является менадиона натрия бисульфит – препарат витамина К₃, который вводится в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 2–5 дней. Согласно инструкции к препарату [22], для инъекционной формы допустимо только внутримышечное введение, что представляется небезопасным для пациента с коагулопатией. В то же время для препаратов витамина К₁ зарубежные руководства предполагают возможность подкожного введения [23]. Одновременно с восполнением дефицита витамина К пациентам, имеющим значимые или жизнеугрожающие кровотечения, требуется введение концентрата протромбинового комплекса в дозе 20 МЕ/мл или свежезамороженной плазмы в дозе 10–15 мл/кг [16].

Профилактика поздней витамин К-зависимой коагулопатии в мире и в Российской Федерации

Результатом активного изучения вопроса витамин К-зависимой коагулопатии в прошлом веке стала разработка постоянно обновляемых схем профилактики дефицита витамина К у новорожденных, хотя некоторые аспекты, касающиеся новорожденных из групп риска, на сегодняшний день остаются открытыми для обсуждения [24]. С 1961 по 1993 г. Американская академия педиатрии рекомендовала внутримышечное (0,5–1 мг) или энтеральное (1–2 мг) введение витамина К₁ всем новорожденным [25, 26]. Позднее «золотым стандартом» стало считаться внутримышечное введение препарата, обеспечивающее адекватное всасывание, несмотря на транзиторные особенности организма новорожденного [27]. Многолетние наблюдения показали, что такой режим введения достаточно эффективно профилактирует классическую и позднюю формы витамин К-зависимой коагулопатии, заболеваемость которыми составляет менее 0,2 случая на 100 000 новорожденных [28]. Однако все еще регистрируются единичные случаи поздней витамин К-зависимой коагулопатии у новорожденных, получивших профилактическое введение витамина К₁, что, вероятно, требует большего внимания к пациентам из групп риска [29].

С 2015 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендует введение препарата витамина К₁ в дозе 1 мг всем новорожденным в первые часы после рождения [30, 31]. В руководстве Американской академии педиатрии 2020 г. приведены аналогичные рекомендации и, кроме того, авторы отмечают необходимость изучения эффективности, безопасности и биодоступности пероральных форм витамина К в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии и строгого контроля за пациентами, не получившими препарат в течение первых часов с момента рождения, а также недоношенными

детьми [27, 32]. В некоторых странах, несмотря на рекомендации Всемирной организации здравоохранения, распространено энтеральное введение препаратов витамина K_1 до 3–4 раз в течение первого месяца жизни в разные эпикризные сроки [33, 34]. Существуют мнения, что при таком режиме введения может возрасти риск развития поздней витамин К-зависимой коагулопатии, поскольку его всасывание может быть недостаточным, а режим, предусматривающий неоднократные введения, требует высокой комплаентности родителей [34].

В России существует две версии пока еще не утвержденных Министерством здравоохранения проектов клинических рекомендаций по вопросу диагностики, лечения и профилактики геморрагической болезни новорожденных под авторством профессиональных сообществ неонатологов [16] и детских онкологов-гематологов [35]. Рекомендации Ассоциации неонатологов указывают на меньшую эффективность препаратов витамина K_3 в сравнении с препаратами витамина K_1 , но предлагают профилактическое введение доступного в нашей стране препарата витамина K_3 всем новорожденным [16], тогда как, согласно рекомендациям Общества детских онкологов-гематологов, профилактическое введение рекомендуется только детям из групп риска [35].

В мире введение рутинной профилактики препаратами витамина K_1 позволило снизить общую заболеваемость витамин К-зависимой коагулопатией до 0–3 случаев на 100 000 новорожденных, тогда как данные об эффективности препаратов витамина K_3 у детей представлены немногочисленными и достаточно давними исследованиями, проведенными

преимущественно в группах здоровых доношенных новорожденных [36, 37]. Некоторые руководства и вовсе не рекомендуют применять препараты витамина K_3 , отмечая их токсичность, особенно у недоношенных детей [38]. Так, описывается эритроцитарная токсичность витамина K_3 , которая может приводить к развитию острого гемолиза, особенно у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы [39].

Стоит отметить, что, несмотря на отшлифованные за многие годы режимы профилактики, количество случаев поздней витамин К-зависимой коагулопатии при профилактике витамином K_1 стабильно составляет 0,5–1,9 случая на 100 000 новорожденных, получивших профилактику [40, 41], в сравнении с 4,4–7 случаями на 100 000 новорожденных, не получивших ее [8]. В некоторых исследованиях обсуждаются вопросы введения дополнительных профилактических доз витамина К пациентам, относящимся к группам риска [24]. В России современные данные по заболеваемости поздней витамин К-зависимой коагулопатией в группе детей, получивших профилактику витамином K_3 , в настоящее время отсутствуют. Диагностикой и лечением ранней и классической форм в нашей стране занимаются врачи-неонатологи, тогда как поздняя форма находится на стыке неонатологии и педиатрии, что, вероятно, создает проблемы в диагностике в связи с прочной ассоциацией данного состояния с периодом новорожденности, кроме того, это может способствовать потере таких больных из статистического учета (рисунк).

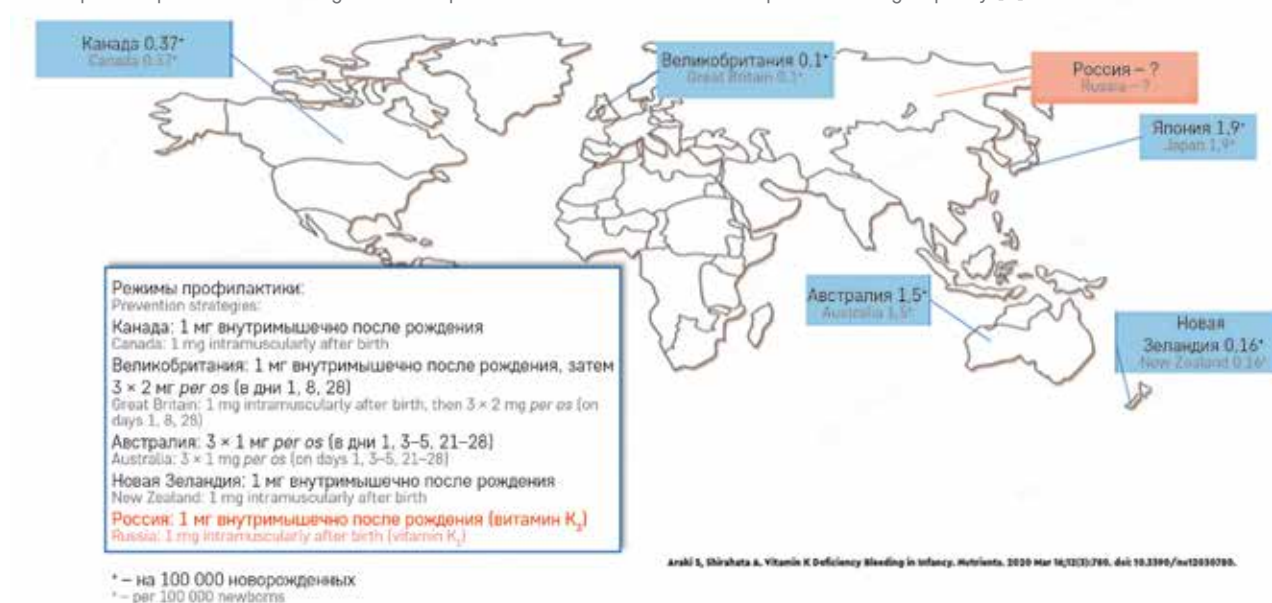
Для пациентов с поздней витамин К-зависимой коагулопатией, согласно данным литературы, характерна манифестация с тяжелых геморрагических

Рисунок

Влияние режимов профилактики на эпидемиологию поздней витамин К-зависимой коагулопатии [7]

Figure

The impact of prevention strategies on the prevalence of late vitamin K-dependent coagulopathy [7]



проявлений, вовлекающих не только желудочно-кишечный тракт и кожу, но и центральную нервную систему, причем внутричерепные кровоизлияния развиваются у 50% пациентов [42], а показатель летальности составляет от 20 до 50% [43]. Также следует отметить, что врачи-педиатры, согласно опросам, зачастую не имеют настороженности относительно развития данного заболевания у пациентов, вышедших из неонатального периода [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на наличие единого мнения по вопросу профилактики витамин К-зависимой коагулопатии у здоровых новорожденных во всем мире, рекомендации в нашей стране имеют ряд отличий и предполагают введение препарата витамина К₃, эффективность которого в профилактике витамин К-зависимой коагулопатии, особенно

ее поздних форм, не была подробно описана до настоящего момента. Дальнейшие исследования распространенности поздней витамин К-зависимой коагулопатии, особенно среди детей, получивших профилактическое введение витамина К₃, а также анализ факторов риска ее развития позволят предложить более эффективные мероприятия по профилактике этой формы заболевания у детей первых месяцев жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Golovina E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4452-5821>

Aslanyan K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Литература / References

- Newman P., Shearer M.J. Vitamin K metabolism. *Subcell Biochem* 1998; 30: 455–88. DOI: 10.1007/978-1-4899-1789-8_19
- Shearer M.J. Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev* 1992; 6: 92–104. DOI: 10.1016/0268-960X(92)90011-E
- Clarke P., Mitchell S.J., Shearer M.J. Total and differential phyloquinone (vitamin K₁) intakes of preterm infants from all sources during the neonatal period. *Nutrients* 2015; 7 (10): 8308–20. DOI: 10.3390/nu7105393
- Cornelissen M., von Kries R., Loughnan P., Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: Efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 126–30. DOI: 10.1007/s004310050570
- Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD008342.
- Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 1999; 104: 430–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01104.x
- Araki S., Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients* 2020; 12 (3): 780. DOI: 10.3390/nu12030780
- 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): 901–2.
- Townsend C.W. The haemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr* 1894; 11: 559–65.
- Dam H. Vitamin K, its discovery, biochemistry and application in medicine. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1946; 12: 961–70.
- Dam H., Dyggve H., Larsen H., Plum P. The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Adv Pediatr* 1952; 5: 129–53.
- Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr* 2021; 21 (Suppl 1): 350. DOI: 10.1186/s12887-021-02701-4
- Sankar M., Chandrasekaran A., Kumar P., Thukral A., Agarwal R., Paul V.K. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* 2016; 36 (Suppl 1): S29–35. DOI: 10.1038/jp.2016.30
- Higuera-Cetina C.I., Montaña-Gómez L.M., Picón-Jaimes Y.A., Orozco-Chinome J.E., Lozada-Martínez I.D., Moscote-Salazar L.R. Late-Onset Vitamin K Deficiency Bleeding: A Preventable Pathology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (8): e1272–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002315
- Bhanchet P., Tuchinda S., Hathirat P., Visudhiphan P., Bhamaraphavati N., Bukkavesa S. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency: A survey of 93 affected infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16: 992–8. DOI: 10.1177/000992287701601106
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемолитической болезни новорожденных. М.: Ассоциация неонатологов; 2015. [Электронный ресурс] URL: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/b48/b48d7b487be26fb640ef0291c2e4af2a.pdf> (дата обращения 24.10.2024). [Clinical recommendations for diagnosis and treatment of hemolytic disease of the newborn. M.: Neonatology Association; 2015. [Electronic resource] URL: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/b48/b48d7b487be26fb640ef0291c2e4af2a.pdf> (access date: 24.10.2024). (In Russ.)].
- Hanawa Y., Maki M., Murata B., Matsuyama E., Yamamoto Y., Nagao T., et al. The second nation-wide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 472–7. DOI: 10.1007/BF00441969
- 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. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 564–8.
- von Kries R., Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Perinatal Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 293–5.
- Elalfy M., Eltonbary K., Elalfy O., Gadallah M., Zidan A., Abdel-Hady H. Intracranial haemorrhage

- associated with Vitamin K deficiency in Egyptian infants. *Acta Paediatr* 2021; 110 (11): 2937–43. DOI: 10.1111/apa.16011
21. Al-Zuhairy S.H. Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97 (5): 514–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.003
 22. Инструкция к применению препарата «Викасол». [Электронный ресурс] URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/f91087d4-4eaf-406b-891a-48d0efcfc475#dosageForms> (дата обращения 24.10.2024). [Vikasol package insert. [Electronic resource] URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/f91087d4-4eaf-406b-891a-48d0efcfc475#dosageForms> (access date: 24.10.2024). (In Russ.)].
 23. Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23: 49–59. DOI: 10.1016/j.blre.2008.06.001
 24. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. The challenge to define the optimal prophylactic regimen for vitamin K deficiency bleeding in infants. *Acta Paediatr* 2021; 110 (4): 1113–8. DOI: 10.1111/apa.15566
 25. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Nutrition: vitamin K compounds and the water-soluble analogues. *Pediatrics* 1961; 28: 501–6.
 26. American Academy of Pediatrics Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 1001–3.
 27. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Pediatrics* 2003; 112: 191–2.
 28. Darlow B.A., Phillips A.A., Dickson N.P. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998–2008. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 460–4.
 29. Busfield A., Samuel R., McNinch A., Tripp J.H. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study. *Arch Dis Child* 2013; 98: 41–7.
 30. World Health Organization. WHO recommendations on newborn health. Guidelines approved by the WHO guidelines review committee. Geneva; 2017. [Electronic resource] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259269/WHO-MCA-17.07-eng.pdf;jsessionid=CF264F9448EAE3_61B5BE-63F6B8BD284B?sequence=1 (cited 2019 Jun 10).
 31. World Health Organization. Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations. 2012. [Electronic resource] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44774/9789241502825_eng.pdf?sequence=1 (cited 2019 Jun 25).
 32. American Academy of Pediatrics. AAP publications reaffirmed or retired. *Pediatrics* 2020; 145 (6): 2020–2.
 33. Schubiger G., Berger T.M., Weber R., Bänziger O., Laubscher B.; Swiss Paediatric Surveillance Unit. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 885–8.
 34. von Kries R., Hachmeister A., Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F109–12.
 35. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных. М.: ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Национальное общество детских гематологов, онкологов России; 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf> (дата обращения 24.10.2024). [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of the newborn. М.: Dmitry Rogachev NMRCPHI of Ministry of Healthcare of Russia, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists of Russia; 2014. [Electronic resource] URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf> (access date: 24.10.2024). (In Russ.)]
 36. Chawla D., Deorari A.K., Saxena R., Paul V.K., Agarwal R., Biswas A., Meena A. Vitamin K₁ versus vitamin K₃ for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2007; 44 (11): 817–22.
 37. Dyggve H.V., Dam H., Søndergaard E. Comparison of the action of vitamin K₁ with that of synkavit in the newborn. *Acta Paediatr (Stockh)* 1954; 43 (1): 27–31. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1954.tb03995.x
 38. 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. Pp. 129–155.
 39. Mihatsch W.A., Braegger C., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Fewtrell M., et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 (1): 123–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001232
 40. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S., Takahashi Y., Nishiguchi T., Matsuda Y. 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
 41. Sutor A.H., Dagres N., Niederhoff H. Late form of vitamin K deficiency bleeding in Germany. *Klin Padiatr* 1995; 207 (3): 89–97. DOI: 10.1055/s-2008-1046519
 42. Autret-Leca E., Jonville-Bera A.P. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 1–8.
 43. Yilmaz C., Yuca S.A., Yilmaz N., Bektaş M.S., Caksen H. Intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency in infants: a clinical study. *Int J Neurosci* 2009; 119 (12): 2250–6. DOI: 10.3109/00207450903170437
 44. Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Гавеля Н.В., Никитин В.В., Ашурова Б.А., Королева А.С. и др. К вопросу о «поздней геморрагической болезни новорожденного». *Русский медицинский журнал* 2017; (19): 1331–4. [Zaplatnikov A.L., Brazhnikova O.V., Gavelya N.V., Nikitin V.V., Ashurova B.A., Koroleva A.S., et al. To the question of “late hemorrhagic disease of the newborn”. *Russian Medical Journal* 2017; (19): 1331–4. (In Russ.)].