

## Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия у детей в Ростовской области: серия клинических случаев

Е.М. Головина<sup>1,2</sup>, К.С. Асланян<sup>2</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14

Контактные данные: Елена Михайловна Головина [golovinhelen@yandex.ru](mailto:golovinhelen@yandex.ru)

**Актуальность.** Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия считается успешно профилируемым состоянием, однако современные данные о заболеваемости в группе детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, отсутствуют, а эффективность самого препарата вызывает сомнения. При этом несвоевременная диагностика этого заболевания нередко приводит к инвалидизации и даже гибели пациентов.

**Цель исследования** — демонстрация высокой распространенности поздней витамин К-зависимой коагулопатии в группе здоровых доношенных детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита.

**Материалы и методы.** В ретроспективный анализ были включены все дети с установленным диагнозом поздняя витамин К-зависимая коагулопатия, проходившие лечение в ГБУ РО ОДКБ. У всех пациентов проводилась оценка данных анамнеза, необходимое лабораторное обследование. Диагноз поздняя витамин К-зависимая коагулопатия устанавливался на основании следующих критериев: появление спонтанных кровотечений любой локализации с 8-го дня по 6-й месяц жизни, наличие характерных изменений в коагулограмме (удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбoplastинного времени, снижение протромбинового индекса) при отсутствии данных за наличие наследственной коагулопатии.

**Результаты.** Диагноз поздняя витамин К-зависимая коагулопатия был установлен 13 детям, 11 из которых получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита в роддоме. У 4 пациентов имелись сопутствующие заболевания. Из 8 здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение препарата, у 3 развились спонтанные внутричерепные кровоизлияния, 1 из пациентов погиб. Во всех случаях после введения менадиона натрия бисульфита показатели коагулограммы нормализовались.

**Заключение.** Профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, вероятно, не имеет достаточной эффективности в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии. Дальнейшее исследование эффективности этого препарата позволит модифицировать существующие в нашей стране подходы к профилактике и лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** поздняя геморрагическая болезнь новорожденных, витамин К, дети, коагулопатия, кровотечение

**Для цитирования:** Головина Е.М., Асланян К.С., Жарков П.А. Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия у детей в Ростовской области: серия клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):90–6.

### Информация об авторах

Е.М. Головина: лаборант-исследователь лаборатории патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО ОДКБ, e-mail: [golovinhelen@yandex.ru](mailto:golovinhelen@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4452-5821>

К.С. Асланян: к.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО ОДКБ, e-mail: [dogcrosst@aaanet.ru](mailto:dogcrosst@aaanet.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [pavel.zharkov@fccho-moscow.ru](mailto:pavel.zharkov@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

### Вклад авторов

Е.М. Головина: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, анализ научного материала, написание текста статьи, составление резюме

К.С. Асланян: анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

П.А. Жарков: выбор тематики публикации и разработка дизайна исследования, научное и литературное редактирование статьи

## Late-onset vitamin K deficiency bleeding in infancy in Rostov region: a series of clinical cases

E.M. Golovina<sup>1,2</sup>, K.S. Aslanyan<sup>2</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital; 14 339<sup>th</sup> Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

**Relevance.** Late-onset vitamin K deficiency bleeding is considered a successfully preventable condition, however, current data on morbidity in the group of children who received prophylactic administration of menadione are missing, and the effectiveness of the drug is questionable. At the same time, late diagnosis of this disease often leads to disability and death of patients.

**The purpose of the study** — to demonstrate the high prevalence of late vitamin K-dependent coagulopathy in a group of healthy full-term infants who received prophylactic administration of menadione sodium bisulfite.

**Materials and methods.** The retrospective analysis included all children who had an established diagnosis of late-onset vitamin K deficiency bleeding and were treated at the Rostov Regional Children's Clinical Hospital. All patients underwent an assessment of their medical history

and necessary laboratory examinations. The diagnosis was made on the basis of the following criteria: spontaneous bleeding occurring between day 8 and month 6 of life; and characteristic changes in the coagulation parameters, with no evidence of hereditary coagulopathies.

**Results.** The diagnosis of late-onset vitamin K deficiency bleeding was established in 13 children. 11 of them received prophylactic menadione administration in the hospital. Out of the 8 full-term healthy children who received the prophylaxis, 3 developed spontaneous intracranial hemorrhages and one patient died. In all cases, after the administration of menadione, coagulation parameters returned to normal.

**Conclusion.** Prophylactic administration of menadione is probably not effective enough in preventing late-onset Vitamin K deficiency bleeding. Further research into the effectiveness of this medication may allow us to revise the current recommendations and lower the incidence of this condition.

**Key words:** late-onset hemorrhagic disease of newborn, vitamin K, children, coagulopathy, bleeding

**For citation:** Golovina E.M., Aslanyan K.S., Zharkov P.A. Late-onset vitamin K deficiency bleeding in infancy in Rostov region: a series of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):90–6.

#### Information about the authors

E.M. Golovina: Research Associate of Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist at the Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy in Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: golovinhelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4452-5821>

K.S. Aslanyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy in Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: dogerost@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department, Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

#### Authors' contributions

E.M. Golovina: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, analysis of scientific material, writing the text of the article, composing a resume

K.S. Aslanyan: analysis of scientific material, scientific and literary editing of the article

P.A. Zharkov: selection of publication topics and research design development, scientific and literary editing of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

#### Актуальность

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия — геморрагическое заболевание, развивающееся по причине дефицита витамина К у детей в возрасте от 8 дней до 6 месяцев жизни [1]. Его характерной чертой является острое развитие геморрагических проявлений любой локализации. Более чем в половине случаев наблюдаются внутричерепные кровоизлияния. Они не всегда сопровождаются кожным геморрагическим синдромом, что нередко затрудняет их диагностику. В 20–50 % случаев внутричерепные кровоизлияния у пациентов с поздней формой витамин К-зависимой коагулопатии приводят к летальному исходу [2].

Витамин К относится к жирорастворимым витаминам и является кофактором синтеза и активации II, VII, IX, X факторов свертывания крови, а также протеинов С, S и Z [1, 3]. Он практически не содержится в грудном молоке и не синтезируется как в организме плода, так и новорожденного. К дефициту витамина К также могут приводить заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы и в редких случаях снижение активности витамин К-эпоксидредуктазы [4–6].

Существуют 3 изоформы витамина К. Витамин К<sub>1</sub> (филохинон) составляет до 90 % всех форм витамина К, представленных в организме человека. Он обладает

наибольшей биодоступностью и поступает в организм человека алиментарным путем [3]. Витамин К<sub>2</sub> (менахинон) синтезируется кишечной микробиотой и по завершению процесса колонизации кишечника микроорганизмами играет важную роль у детей первого года жизни, поскольку они еще не получают достаточного количества витамина К<sub>1</sub> из рациона [3]. Витамин К<sub>3</sub> (менадион) представляет собой синтетическую изоформу витамина К [3]. Он обладает меньшей биодоступностью, а также способен приводить к развитию острого гемолиза, особенно у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы [7].

Исторически для заболевания, ассоциированного с дефицитом витамина К, был предложен термин «геморрагическая болезнь новорожденного», однако в настоящее время в связи с тем, что возраст группы риска выходит за пределы периода новорожденности, наравне с ним используют термин «витамин К-зависимая коагулопатия». Всего существуют 3 формы заболевания: ранняя, развивающаяся в первые сутки жизни, классическая — со 2-х по 7-е сутки жизни и поздняя — с 8-го дня по 6-й месяц жизни [2, 8, 9].

До внедрения массовой профилактики общая распространенность всех форм витамин К-зависимой коагулопатии у детей первых месяцев жизни составляла от 5,8 до 80 случаев на 100 000 новорожденных [8, 9].

Причем большая часть случаев приходилась на позднюю витамин К-зависимую коагулопатию, составляя от 4,4 до 72 случаев на 100 000 новорожденных [10]. После того, как в 1939 г. был открыт витамин К<sub>1</sub> и его связь с некоторыми факторами свертывания, стали обсуждаться мероприятия по профилактике его дефицита [11, 12]. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует введение 1 мг витамина К<sub>1</sub> всем новорожденным в первые часы жизни [13, 14]. В России на сегодняшний день отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по лечению и профилактике этого заболевания. В то же время проектом клинических рекомендаций профессионального сообщества неонатологов по диагностике, лечению и профилактике геморрагической болезни новорожденных предусмотрено введение только менадиона натрия бисульфита (витамин К<sub>3</sub>) всем новорожденным [15, 16]. Национальное руководство по неонатологии, опубликованное в 2023 г., предусматривает использование как филохинона (витамин К<sub>1</sub>), так и менадиона натрия бисульфита (витамин К<sub>3</sub>) [17]. Внедрение массовой профилактики позволило сократить заболеваемость витамин К-зависимой коагулопатией до 0–3 случаев на 100 000 новорожденных [18, 19]. В России подробный статистический учет заболеваемости поздней витамин К-зависимой коагулопатией не проводится, а данные об эффективности витамина К<sub>3</sub>, представленные немногочисленными и давними исследованиями, вызывают сомнения [18, 19].

В рамках данного исследования был проведен анализ данных пациентов с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия», проходивших лечение в ГБУ РО ОДКБ в 2022 г., целью которого явилась демонстрация высокой распространенности этого состояния среди здоровых доношенных новорожденных, несмотря на предпринимаемые меры по его профилактике.

### Материалы и методы

В статье представлен ретроспективный анализ серии клинических случаев. Для анализа использовались деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики, поэтому одобрение локального этического комитета не требовалось. В данное исследование были включены все пациенты с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия», размер выборки заранее не учитывался.

Диагноз поздней витамин К-зависимой коагулопатии устанавливался на основании следующих клинических и лабораторных критериев: появление спонтанных кровотечений любой локализации с 8-го дня по 6-й месяц жизни, наличие характерных изменений в коагулограмме (удлинение протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение протромбинового индекса (ПТИ)).

Проводился анализ анамнеза жизни и заболевания: учитывались семейный анамнез, срок гестации, способ вскармливания, наличие сопутствующих заболеваний и состояний, длительная терапия антибактериальными препаратами в анамнезе, выполнимость мероприятий по профилактике витамин К-зависимой коагулопатии, тяжесть и локализация геморрагических проявлений в дебюте заболевания, данные физикального осмотра. Кроме того, всем пациентам было проведено лабораторное обследование – подсчет количества тромбоцитов, измерение ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриногена.

### Результаты

В 2022 г. в ГБУ РО ОДКБ проходили лечение 13 детей с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия». Результаты обследования во всех случаях соответствовали критериям диагноза данного заболевания. Среди пациентов с диагностированной поздней витамин К-зависимой коагулопатией распределение по полу было следующим: 4 девочки, 9 мальчиков. Минимальный возраст на момент установления диагноза составил 28 дней, максимальный – 2 месяца. Сводные анамнестические и клинические данные о каждом пациенте представлены в таблице.

Во всех случаях поводом для госпитализации стало развитие значимых или жизнеугрожающих кровотечений. Минимальный срок от развития кровотечения до момента установления диагноза составил 5 ч, максимальный – 4 сут. Дольше всего диагноз устанавливался 2 пациентам, имевшим спонтанные внутричерепные кровоизлияния. При этом первичная дифференциальная диагностика в обоих случаях проводилась между пилоростенозом и острым гастроэнтеритом. Семейный анамнез по заболеваниям, ассоциированным с повышенной кровоточивостью, не был отягощен ни у одного ребенка.

Профилактическое введение менадиона натрия бисульфита в роддоме получили 11 детей. В 1 случае препарат не вводился в связи с отказом родителей и еще в 1 наблюдении в связи с наличием противопоказаний – ГБН. Четверо из 13 детей были рождены путем кесарева сечения, 2 – перенесли гипоксию во время родов. Двое из 13 детей были недоношенными: один ребенок был рожден на 35-й неделе, другой – на 30-й неделе. На исключительно грудном вскармливании находились 11 пациентов и 2 получали искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, кроме того, 2 детей длительно, до возраста 3 недель, получали парентеральное питание в связи с наличием у них в 1 случае тяжелой врожденной патологии гепатобилиарной системы (атрезия ЖП) и в 1 – функциональной незрелости. В 1-м случае пациент также получал грудное вскармливание, а во 2-м – искусственное. Сопутствующие заболевания и состояния имелись у 4 детей. Один ребенок перенес ГБН, у 2 имелась атрезия ЖП и в 1 случае имела место

Сводные анамнестические и клинические данные пациентов с выявленной поздней витамин К-зависимой коагулопатией

| №     | Грудное вскармливание | Пол | Профилактика | Кесарево сечение | Гипоксия | Недоношенность | Парент. питание | Антибиотикотерапия | Заб-я новорожденности | Прием лекарств матерью | Возраст | Локализация |
|-------|-----------------------|-----|--------------|------------------|----------|----------------|-----------------|--------------------|-----------------------|------------------------|---------|-------------|
| 1,С   | +                     | М   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 1 мес   | Кожа        |
| 2,Д   | +                     | М   | -            | +                | -        | -              | -               | -                  | ГБН                   | -                      | 1 мес   | Кожа        |
| 3,Ф   | +                     | М   | +            | -                | -        | -              | -               | +                  | -                     | -                      | 1,5 мес | Кожа        |
| 4,Ф   | +                     | Ж   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 2 мес   | ЦНС         |
| 5,Ю   | +                     | М   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 1 мес   | Кожа        |
| 6,Т   | -                     | Ж   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | н/д                    | 28 сут  | ЦНС         |
| 7,А   | +                     | М   | - (отказ)    | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 29 сут  | Пупок       |
| 8, М  | +                     | Ж   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 1,5 мес | ЦНС         |
| 9, И  | +                     | М   | +            | -                | +        | +(35 нед)      | -               | +                  | Атрезия ЖП            | -                      | 1,5 мес | Кожа, ЖКТ   |
| 10, Г | +                     | М   | +            | +                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 1 мес   | Кожа        |
| 11, Д | +                     | М   | +            | -                | -        | -              | -               | -                  | -                     | -                      | 2 мес   | Кожа, ЖКТ   |
| 12, Б | +                     | М   | +            | +                | -        | -              | +               | +                  | Атрезия ЖП            | -                      | 1 мес   | Кожа, ЦНС   |
| 13,Р  | -                     | Ж   | +            | +                | +        | +(30 нед)      | +               | +                  | Функция незрелость    | -                      | 1 мес   | Кожа        |

Примечание. ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных; ЦНС — центральная нервная система; ЖП — желчевыводящие пути; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Anamnestic and clinical data of patients with diagnosed late-onset vitamin K deficiency bleeding

| №     | Breastfeeding | Sex | Prophylaxis | Cesarian section | Гипоксия | Preterm birth | Parenteral nutrition | Antibiotics | Comorbidity       | Mother drugs | Age     | Location  |
|-------|---------------|-----|-------------|------------------|----------|---------------|----------------------|-------------|-------------------|--------------|---------|-----------|
| 1,S   | +             | М   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 1 m.    | Skin      |
| 2,D   | +             | М   | -           | +                | -        | -             | -                    | -           | HDN               | -            | 1 m.    | Skin      |
| 3,F   | +             | М   | +           | -                | -        | -             | -                    | +           | -                 | -            | 1,5 m.  | Skin      |
| 4,F   | +             | Ж   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 2 m.    | CNS       |
| 5,Y   | +             | М   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 1 m.    | Skin      |
| 6,T   | -             | Ж   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | н/д          | 28 days | CNS       |
| 7,A   | +             | М   | - (refusal) | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 29 days | Umbilicus |
| 8, M  | +             | Ж   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 1,5 m.  | CNS       |
| 9, I  | +             | М   | +           | -                | +        | +(35 weeks)   | -                    | +           | Biliary atresia   | -            | 1,5 m.  | Кожа, GI  |
| 10, G | +             | М   | +           | +                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 1 m.    | Skin      |
| 11, D | +             | М   | +           | -                | -        | -             | -                    | -           | -                 | -            | 2 m.    | Skin, GI  |
| 12, B | +             | М   | +           | +                | -        | -             | +                    | +           | Biliary atresia   | -            | 1 m.    | Skin, CNS |
| 13,R  | -             | Ж   | +           | +                | +        | +(30 weeks)   | +                    | +           | Extremely preterm | -            | 1 m.    | Skin      |

Note. HDN — hemolytic disease of newborns; CNS — central nervous system; GI — gastrointestinal tract.

функциональная незрелость на фоне недоношенности на сроке 30 недель. Ни в одном наблюдении не было зарегистрировано сопутствующих заболеваний со стороны матери и приема матерью препаратов, влияющих на метаболизм витамина К.

Число здоровых доношенных новорожденных составило 9, из них 8 получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. Из этих 8 паци-

ентов у 3 отмечались кровоизлияния в ЦНС, причем один ребенок погиб, а двое других имеют тяжелые неврологические осложнения. У 3 детей имелся только кожный геморрагический синдром и в 2 случаях было зарегистрировано сочетание кожного геморрагического синдрома и желудочно-кишечного кровотечения. У единственного пациента, чьи родители отказались от профилактического введения менади-

она натрия бисульфита, было только спонтанно возникшее кровотечение из пупочной ранки.

Среди 4 детей, имевших сопутствующие заболевания, 3 получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. В 1 случае препарат не вводился в связи с наличием у пациента ГБН. В 2 наблюдениях был зарегистрирован изолированный кожный геморрагический синдром, в 1 — кровоизлияние в головной мозг и в 1, у пациента, не получившего профилактического введения препарата, — сочетание кожного геморрагического синдрома и желудочно-кишечного кровотечения. Ребенок с кровоизлиянием в головной мозг погиб.

У всех детей были зарегистрированы характерные для поздней витамин К-зависимой коагулопатии лабораторные изменения: нормальные показатели тромбоцитов по данным общего анализа крови, удлинение ПВ, снижение ПТИ и удлинение АЧТВ.

Всем пациентам при подозрении на позднюю геморрагическую болезнь новорожденного был введен менадион натрия бисульфит. При этом у ребенка, которому ранее была диагностирована ГБН, после введения препарата развился острый гемолиз. Позднее у него был подтвержден диагноз «Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия». У 7 детей, имевших значимые кровотечения, в лечении применялись препараты свежзамороженной плазмы (СЗП) ( $n = 4$ ) и концентрат протромбинового комплекса (КПК) ( $n = 3$ ). У всех контроль над кровотечениями был достигнут после первого введения препарата. Контрольное исследование коагулограммы проводилось через 10–12 ч и во всех случаях к этому времени ее показатели нормализовались.

Жалоб на повышенную кровоточивость с момента восстановления показателей коагулограммы и до настоящего времени не отмечалось ни у одного из пациентов.

### Обсуждение

Согласно данным мировой статистики, витамин К-зависимая коагулопатия — редкое заболевание, чему способствуют успешно внедряемые ВОЗ схемы профилактики [18, 19]. При этом большинство его случаев у новорожденных, получивших профилактическое введение витамина К<sub>1</sub>, на сегодняшний день приходится на позднюю витамин К-зависимую коагулопатию, составляя 0,5–1,9 на 100 000 новорожденных, развивающуюся при воздействии нескольких факторов риска [20]. В связи с редкостью этого заболевания в развитых странах большинство современных публикаций представлено описаниями единичных клинических случаев [21, 22]. При этом актуальная статистика по заболеваемости поздней витамин К-зависимой коагулопатией в группе детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, в настоящее время отсутствует. По нашим данным, это первая работа на территории Российской Федерации, посвященная анализу значительного для этой патологии числа клинических

случаев поздней витамин К-зависимой коагулопатии у детей первых месяцев жизни.

Согласно статистическим данным, в 2022 г. в Ростовской области родились 33 094 ребенка [23], из них только по нашим данным среди пациентов, проходивших лечение в ГБУ РО ОДКБ, у 13 детей развилась поздняя витамин К-зависимая коагулопатия, что уже составило 40 случаев на 100 000 новорожденных. Для 8 здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, заболеваемость составила 24 случая на 100 000 новорожденных, что значительно превышает заболеваемость этой формой среди детей, получающих профилактику препаратами витамина К<sub>1</sub> [20], и соответствует заболеваемости в допрофилактическую эпоху [10].

Для поздней витамин К-зависимой коагулопатии, как и для других форм заболевания, характерно спонтанное развитие кровотечений различной локализации. При этом до 50 % всех случаев сопровождаются спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями [1, 2]. Им не всегда сопутствуют другие геморрагические проявления, что затрудняет выявление заболевания и нередко приводит к инвалидизации и даже летальному исходу [21]. В нашей выборке внутримозговые кровоизлияния развились у трети пациентов, причем погиб ребенок, у которого отсутствовали другие геморрагические проявления, а диагноз был установлен на 4-е сутки. Одними из важных проявлений внутримозгового кровоизлияния до развития очаговой симптоматики и угнетения сознания являются появление рвоты «фонтаном» и выраженное беспокойство ребенка, сменяющееся вялостью и угнетением сознания [21]. Учитывая их высокую распространенность в нашей группе пациентов, важным выглядит включение этого заболевания в спектр дифференциальной диагностики при спонтанно возникшем синдроме рвот и срыгиваний у детей первых месяцев жизни, даже среди пациентов, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита.

Как по данным мировой статистики, так и по нашим данным, чаще всего заболевание развивается у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, поскольку витамин К практически не содержится в грудном молоке [4]. К группе риска также относятся пациенты, имеющие угрозу нарушения колонизации кишечника микробиотой, поскольку та способна к синтезу витамина К<sub>2</sub>. Как правило, это дети, длительно получающие антибактериальные препараты широкого спектра действия, а также, в меньшей степени, пациенты, появившиеся на свет путем кесарева сечения [5]. Функциональная незрелость и недоношенность, тяжелая патология ЖКТ и гепатобилиарной системы также относятся к факторам риска поздней витамин К-зависимой коагулопатии, поскольку у таких детей дефицит витамина К имеет не только количественную, но и качественную природу. Важную роль играет и прием матерью лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм витамина К [5, 6].

Поскольку витамин К играет важную роль в синтезе II, VII, IX и X факторов свертывания крови, клинические проявления нарастают по мере прогрессирования дефицита факторов. Самым коротким периодом полужизни, составляющим 4–6 ч, обладает фактор свертывания крови VII, поэтому одним из первых лабораторных проявлений выступает удлинение ПВ [24]. Затем происходит истощение IX и X факторов, период полужизни которых составляет 16–40 ч, что приводит к удлинению АЧТВ [25], и в последнюю очередь истощаются резервы фактора свертывания II, период полужизни которого составляет 60–72 ч [26]. По мере прогрессии дефицита витамина К усиливаются и проявления геморрагического синдрома, который может протекать в виде жизнеугрожающих кровотечений, осложняющихся развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При этом после введения витамина К<sub>1</sub> восстановление показателей гемостаза происходит в течение 0,5–2 ч, для витамина К<sub>3</sub> такие данные в литературе отсутствуют [15]. В нашей выборке у всех пациентов отмечались характерные изменения гемостаза, восстановление показателей которого регистрировалось при повторном исследовании коагулограммы, проводившемся через 10–12 ч после введения менадиона натрия бисульфита.

В то время, как изучение эффективности витамина К<sub>1</sub> в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии проводится непрерывно, изучение эффективности и безопасности витамина К<sub>3</sub> в профилактике и лечении этого состояния ограничено немногочисленными и давними исследованиями [15]. При этом существуют данные о случаях развития острого гемолиза у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы после введения менадиона натрия бисульфита [7]. В нашей выборке гемолитическая анемия развилась у 1 пациента, у которого

позднее была подтверждена мембранопатия. Кроме того, инструкция к препарату витамина К<sub>3</sub> допускает только внутримышечное введение, что может быть небезопасным для больных с уже развившейся гипокоагуляцией. Применение СЗП и КПК у пациентов, имеющих значимые или жизнеугрожающие кровотечения, позволяет в короткие сроки восстановить показатели гемостаза и минимизировать осложнения заболевания [15].

### Заключение

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия — заболевание, которое на первый взгляд кажется побежденным. В связи с этим мысли врача, сталкивающегося с этим геморрагическим состоянием, нередко направляются по ложному следу. До половины случаев заболевания дебютируют с изолированного внутримозгового кровоизлияния, первым проявлением которого является рвота «фонтаном», что диктует необходимость включения поздней витамин К-зависимой коагулопатии в спектр дифференциальных диагнозов младенческой рвоты и срыгиваний.

Кроме того, согласно нашим данным, профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, вероятно, не имеет достаточной эффективности в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии. В связи с этим педиатры и гематологи должны быть насторожены в отношении возможности развития поздней витамин К-зависимой коагулопатии у имеющих геморрагические проявления детей первых месяцев жизни, даже если они получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. Дальнейшее исследование эффективности этого препарата в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии, вероятно, позволит модифицировать существующие в нашей стране рекомендации и снизить заболеваемость.

## 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.
- Schulte R., Jordan L.C., Morad A., Naftel R.P., Wellons J.C. 3<sup>rd</sup>, 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(6):564–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.013.
- Shearer M.J. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev.* 1992;6:92–104. doi: 10.1016/0268-960X(92)90011-E.
- Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD008342. doi: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
- 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.
- 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.
- Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr.* 2021;21(Suppl 1):350. doi: 10.1186/s12887-021-02701-4.
- Sankar M.J., 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(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.
- Townsend C.W. The haemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr.* 1894;11:559–565.
- Dam H. Vitamin K, its discovery, biochemistry and application in medicine. *J Mt Sinai Hosp N Y.* 1946;12:961–70. PMID: 21011986.
- World Health Organization. WHO recommendations on newborn health. Guidelines approved by the WHO guidelines review committee. Geneva, 2017. [Electronic resource]: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259269/WHO-MCA-17.07-eng.pdf;jsessionid=CF264F9448EAE361B5BE63F6B8BD284B?sequence=1> (appeal date 2024 Feb 1).
- World Health Organization. Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations, 2012. [Electronic resource]: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44774/9789241502825\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44774/9789241502825_eng.pdf?sequence=1) (appeal date 2024 Feb 1).
- Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных. Клинические рекомендации (проект). Ассоциация неонатологов, 2015. [Электронный ресурс]: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/5ff/5ff906e0c97d269f111098cb19299625.pdf>. [Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns. Clinical guidelines (draft). Association of Neonatologists, 2015. [Electronic resource]: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/5ff/5ff906e0c97d269f111098cb19299625.pdf>. (In Russ.)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных (проект). ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2014. [Электронный ресурс]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf>. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns (draft). FSBI “Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev”, Ministry of Health of Russia, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, 2014. [Electronic resource]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf>. (In Russ.)].
- Неонатология. Национальное руководство в 2 т. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 752 с. [Neonatology. National leadership in 2 volumes. Ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. M.: GEOTAR-Media, 2023. 752 p. (In Russ.)].
- Chawla D., Deorari A.K., Saxena R., Paul V.K., Agarwal R., Biswas A., Meena A. Vitamin K<sub>1</sub> versus vitamin K<sub>3</sub> for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007;44(11):817–22. PMID: 18057477.
- Dyggve H.V., Dam H., Søndergaard E. Comparison of the action of vitamin K<sub>1</sub> with that of synkavit in the newborn. *Acta Paediatr (Stockh).* 1954;43(1):2–31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1954.tb03995.x.
- 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.
- Ahmed S., Saikia R., Majumdar S., Banerjee Barua P., Priyadarshinee J., Paul S.P. Vitamin K deficiency-related late-onset haemorrhagic disease of a newborn with acute subdural haemorrhage: long-term outcome. *Sudan J Paediatr.* 2021;21(2):195–9. doi: 10.24911/SJP.106-1604579538.
- Hasbaoui B.E., Karboubi L., Benjelloun B.S. Newborn haemorrhagic disorders: about 30 cases. *Pan Afr Med J.* 2017;28:150. doi: 10.11604/pamj.2017.28.150.13159.
- Демография. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 20.02.2024). [Demographics. Federal State Statistics Service. [Electronic resource]: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (appeal date 20.02.2024). (In Russ.)].
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Menegatti M., Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):407–15. PMID: 19598069.
- Lancellotti S., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):367–81. PMID: 19598065.

Статья поступила в редакцию: 22.02.2024. Принята в печать: 11.04.2024.

Article was received by the editorial staff: 22.02.2024. Accepted for publication: 11.04.2024.