

## Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая

Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков

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

**Контактные данные:** Дарина Аслановна Гобадзе [mdgobadze@gmail.com](mailto:mdgobadze@gmail.com)

Дефицит витамина К является одной из наиболее частых причин повышенной кровоточивости, связанной с нарушениями коагуляционного звена в гемостазе у новорожденных и детей первого года жизни. Коагулопатия является проявлением дефицита витамина К к моменту рождения или вследствие вторичных причин. В последнем случае нельзя забывать о более редких причинах К-зависимой коагулопатии у детей. В качестве примера представлено наблюдение пациента 6 месяцев с внутричерепным кровоизлиянием на фоне вторичного дефицита витамина К. У ребенка отмечались выраженная коагулопатия, рецидивирующее течение и резистентность к пероральной терапии менадионом натрия бисульфитом, что и натолкнуло на мысль о наличии вторичной коагулопатии. После проведения таргетного секвенирования у ребенка выявлены патологические изменения в гене ABCB11, описанные при 2-м типе синдрома семейного внутрипеченочного холестаза, установлена истинная причина дефицита витамина К. Девочке подобрана терапия, на фоне которой клинические и лабораторные проявления геморрагической болезни новорожденных нивелированы.

Таким образом, проведение комплексного обследования у детей с наличием рецидивирующей кровоточивости, связанной с дефицитом витамина К неясной этиологии, может указать на истинную причину заболевания.

**Ключевые слова:** педиатрия, нарушения свертывания крови, факторы свертывания крови, витамин К-зависимая коагулопатия, внутричерепные кровоизлияния, холестаз, дефицит витамина К, геморрагическая болезнь новорожденных

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-64-67

### Difficulties in diagnosing secondary vitamin K-dependent coagulopathy in children as an example of a clinical case

D.A. Gobadze, P.A. Zharkov

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

A vitamin K deficiency is one of the most common causes of increased bleeding associated with disorders of coagulation path of hemostasis in newborns and children of first year of life. Coagulopathy is a manifestation of vitamin K deficiency by the time of birth or due to secondary causes. In the latter case, we should not forget about the more rare causes of vitamin K dependent coagulopathy in children. As an example, the article presents the case of a patient at 6 month of age with intracranial hemorrhage on the background of the secondary deficiency of vitamin K. The child had severe coagulopathy, recurrent course of the disease and resistance to oral therapy with menadione sodium bisulfite, which led to the idea of the presence of secondary coagulopathy. After carrying out the targeted sequencing the child was revealed with pathological changes in the gene ABCB11, which are described in the 2<sup>nd</sup> type of familial syndrome of intrahepatic cholestasis, established the true reason for the deficiency of vitamin K was established. The girl's therapy was optimized, by which clinical and laboratory manifestations of hemorrhagic disease of newborns were leveled.

Thus, a comprehensive examination of children with recurrent bleeding associated with vitamin K deficiency due to unclear etiology can indicate the true cause of the disease.

**Key words:** pediatrics, blood clotting disorders, clotting factors, vitamin K-dependent coagulopathy, intracranial hemorrhage, cholestasis, vitamin K deficiency, hemorrhagic neonatal disease

#### Введение

Различные проявления геморрагического синдрома являются одной из частых причин обращения детей к гематологу. В большинстве случаев тяжелого геморрагического синдрома могут быть выявлены те или иные нарушения со стороны системы гемостаза. Особенностью педиатрической практики в данном случае является то, что большинство случаев коагулопатий

и тромбоцитопатий являются врожденными. Из таких нарушений наиболее часто гематологи встречаются с гемофилией, болезнью Виллебранда, т. е. изолированными дефицитами или дефектами одного из факторов свертывания. Комбинированные врожденные нарушения коагуляционного звена редки. Приобретенные же нарушения системы свертывания наблюдаются не так часто, и, как правило, они обусловлены

множественным дефицитом факторов свертывания. Имеются единичные описания пациентов с комбинированным дефицитом V и VIII факторов, связанным с мутациями в гене *MCFD2* или *LMAN1* [1] и витамин К-зависимых факторов свертывания [2]. В последнем случае дефицит II, VII, IX и X факторов, а также витамин К-зависимых антикоагулянтов протеина С и протеина S ассоциирован с мутациями в гене *VKORC1*, находящемся на хромосоме 16p12-q21 и кодирующем эпоксидредуктазу витамина К. В основном витамин К-зависимая коагулопатия бывает приобретенной и проявляется геморрагической болезнью новорожденных (ГРБН). Частота ее встречаемости составляет 2–5 случаев на 100 000 новорожденных. Исторически принято разделять ГРБН на 2 вида. Первичная геморрагическая болезнь возникает при изначально низком содержании витамина К в крови у ребенка. Вторичную геморрагическую болезнь описывают при нарушении синтеза и всасывания витамина К из-за болезней печени, кишечника, поджелудочной железы и прочих патологиях.

#### Описание случая

*Девочка А., 1 год, поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в консультативное отделение. При осмотре активных жалоб нет. Со слов матери известно, что у ребенка на фоне полного здоровья в возрасте 1 месяца развилась картина массивного внутричерепного кровоизлияния, спонтанного (?) гемоторакса (?). В коагулограмме выявлено отсутствие свертывания по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) и протромбиновому времени (ПВ), в общем анализе крови – анемия до 33 г/л (?). По данным компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки ишемически-гипоксического поражения вещества головного мозга, кровоизлияния в левую гемисферу мозжечка, внутрижелудочковые кровоизлияния с образованием тромбов, множественные субарахноидальные кровоизлияния.*

*На фоне заместительной терапии свежесзамороженной плазмой и эритроцитной массой лабораторные нарушения купированы. Через 3 дня от момента госпитализации ввиду сохраняющейся внутричерепной гематомы, грубых стволых нарушений с уровня среднего мозга и моста, ликвородинамических нарушений ребенку проведено оперативное вмешательство в объеме удаления субдуральной и внутримозговой гематомы левого полушария мозжечка, вентрикулярной пункции. Учитывая изменения в коагулограмме ребенку был выставлен диагноз коагулопатия (витамин К-зависимая (?)).*

*Учитывая нарастающую гидроцефалию, проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование. На 2-е сутки отмечалось умеренное кровотечение из послеоперационной раны живота, потребовавшее наложения гемостатической губки, терапии этамзилатом и наложения дополнительных швов.*

*В возрасте 3 месяцев выявлено снижение активности протромбинового комплекса до 44 %. Кроме того, у ребенка отмечалось появление петехиальной сыпи после наложения венозного жгута, мелкие экхимозы при взятии венозной крови. Также в биохимическом анализе крови выявлено повышение концентрации билирубина за счет непрямой фракции.*

*На данном этапе генез анамнестической кровоточивости был расценен как приобретенный, связанный с течением витамин К-зависимой коагулопатии. Тем не менее оставалось неясным, почему у ребенка, получившего свежесзамороженную плазму и препараты витамина К, отмечалась повышенная послеоперационная кровоточивость, в связи с чем девочка была направлена на полное обследование.*

*При обследовании в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявлено снижение протромбина до 4 %; АЧТВ – 105,7; VIII фактор – 169,1 % при норме 50–150 %; фактор Виллебранда – норма; альфа2антиплазмин – норма; XIII фактор – норма. Функциональная активность тромбоцитов – норма, обмен железа – повышение показателей сывороточного железа, ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки, ферритина и трансферрина. Тромбоэластограмма: R = 319, остальные показатели не достигнуты. Морфология тромбоцитов – без особенностей. Агрегация тромбоцитов с адреналином, ристоцетином – норма.*

*Таким образом, при первичной консультации ребенка в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнена коагулограмма, по результатам которой имеет место выраженная гипокоагуляция по АЧТВ и ПВ. Ввиду отсутствия жизнеугрожающего кровотечения рекомендована терапия концентрированным препаратом неактивированных факторов протромбинового комплекса в дозе 600 МЕ, менадионем натрия бисульфитом в дозе 0,5 мл внутривенно № 3 в стационаре по месту жительства. Терапия проведена в полном объеме, выявлена нормализация показателей коагулограммы. Кровотечений не было. Ребенок наблюдался по месту жительства.*

*В возрасте 4 месяцев в коагулограмме повторно отмечено снижение протромбинового индекса до 26,4 %. В факторном анализе отмечается дефицит витамин К-зависимых факторов, в связи с чем девочке рекомендована терапия менадионем натрия бисульфитом (внутривенно + перорально). В ходе терапии дефицит полностью скорректирован. В повторных биохимических исследованиях наблюдается нарастание гипербилирубинемии до 153,7 мкмоль/л за счет непрямого – 116 мкмоль/л, незначительное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 45 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 67 Ед/л на фоне гипопроteinемии – 63 г/л, выявлена гиперхолестеринемия с повышением индекса атерогенности. На данном этапе у ребенка заподозрен синдром холестаза. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и МР-холангиографии па-*

тологии не выявлено. Учитывая отсутствие данных за нарушение тока желчи, ребенку проведен генетический анализ. По результатам обследования данных за мутации в гене *VKORC1* не обнаружено. Данных за нарушение кальциево-фосфорного обмена не получено.

В возрасте 6 месяцев в биохимии крови отмечено повышение билирубина до 62 мкмоль/л за счет прямой фракции, АЛТ и АСТ, а также холестерина за счет липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Мама ребенка повторно обратилась в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая наличие изменений в биохимическом анализе крови и отсутствие длительного ответа на проводимую пероральную терапию менадионам натрия бисульфитом, у ребенка заподозрена вторичная форма витамин К-зависимой коагулопатии, даны рекомендации по парентеральной терапии витамином К и остановке возможных кровотечений. Девочка направлена на консультацию гепатолога в целях исключения врожденного нарушения липидного обмена/патологии печени, синдрома врожденного холестаза. Ребенок консультирован гепатологом по месту жительства, рекомендована госпитализация. На основании проведенного обследования синдром холестаза подтвержден. По результатам таргетного секвенирования у ребенка выявлены патологические изменения в гене *ABCВ11:NM\_003742*, описанные при 2-м типе семейного внутрипеченочного холестаза. Даны рекомендации по терапии и наблюдению. В ходе госпитализации состояние ребенка улучшилось, снизились маркеры холестаза, отмечено снижение уровней АСТ и АЛТ.

Ребенок повторно консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Таким образом, девочке установлен диагноз вторичная витамин К-зависимая коагулопатия на фоне синдрома семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. Учитывая приобретенную витамин К-зависимую коагулопатию, ребенку была рекомендована нагрузочная доза витамина К с длительной поддерживающей терапией. В случае значимых кровотечений, выраженной коагулопатии рекомендована терапия концентрированным препаратом неактивированных факторов протромбинового комплекса. На фоне терапии в повторных коагулограммах наблюдается вариант нормы.

### Обсуждение

Среди всех заболеваний, с которыми встречаются неонатологи и гематологи на первом году жизни детей, ГРБН наблюдается чаще всего. Она, как правило, связана с дефицитом витамина К как у матери, так и у ребенка. По данным проведенных исследований выявлено, что все новорожденные имеют относительный дефицит витамина К: в сыворотке большинства здоровых новорожденных выявлено сни-

жение витамин К-зависимых факторов более чем на 50 % по сравнению со здоровыми взрослыми [3]. Также у 10–52 % новорожденных в пуповинной крови выявляется повышенный уровень неактивных декарбоксилированных форм витамин К-зависимых факторов, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови [4].

Таким образом, витамин К-зависимая коагулопатия возникает вследствие изначально низкого содержания витамина К в крови у ребенка или болезней печени и желчевыводящих путей, кишечника и поджелудочной железы [5]. Несмотря на распространенность этой ситуации, есть более редкие причины вторичного дефицита витамина К, такие как различные виды синдрома врожденного семейного холестаза, при которых происходит нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), что обеспечивает еще больший дефицит витамина К и ведет к прогрессирующему дефициту факторов II, VII, IX, X. Лабораторно это можно выявить уже на 5–7-й дни после прекращения нормального поступления желчи в кишечник, а склонность к кровотечениям появляется на 12–18-й дни [6].

Причинами холестаза у детей могут быть инфекционный процесс, нарушение обмена веществ, патологические состояния с механической обструкцией тока желчи или функциональным нарушением экскреторной функции печени и секреции желчи, а также генетический дефект. Три генетических типа внутрипеченочного семейного холестаза вызываются мутациями в генах *ATP8В1*, *ABCВ11* и *ABCВ4* [7].

Основным осложнением ГРБН является развитие внутричерепных кровоизлияний с частотой от 30 до 75 %, которые в 20–50 % случаев ведут к инвалидизации или летальному исходу [8].

Высокая частота внутричерепных кровоизлияний при ГРБН делает профилактику данной нозологии особенно актуальной. С 1961 г. Американской академией педиатрии рекомендована профилактика дефицита витамина К у новорожденных [9]. К сожалению, в настоящее время в России профилактика ГРБН на уровне родильных домов практически не проводится.

### Выводы

Наличие редких форм вторичной витамин К-зависимой коагулопатии требует динамического наблюдения пациентов с ГРБН и поиска других причин дефицита витамина К. За исключением инфекционных и алиментарных, причины возникновения витамин К-зависимой коагулопатии редки, что не исключает необходимости проведения комплексного обследования и наблюдения за детьми с кровотечениями, связанными с дефицитом этого витамина.

**Конфликт интересов/Conflict of interest**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*The authors declare no conflict of interest.*

**Финансирование/Financing**

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

*The study was performed without external funding.*

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Zhang B., McGee B., Yamaoka J.S. et al. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutations in either LMAN1 or MCFD2. *Blood* 2006;107(5):1903–7. doi: 10.1182/blood-2005-09-3620.
- Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2015;3:74–82. [Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeve L.E. Vitamin K deficiency bleeding in newborns and children during the first months of life. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training* 2015;3:74–82. (In Russ.)].
- Ardell S., Offringa M., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2010.
- Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Neonatology. National leadership. Short edition. Ed. by acad. RAMS N.N. Volodin. M.: GEOTAR-Media, 2013. 896 s. (In Russ.)].
- Van Hasselt P.M., de Koning T.J., Kvist N. et al.; Netherlands Study Group for Biliary Atresia Registry. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: Lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121(4):e857–63. doi: 10.1542/peds.2007-1788.
- Suchy F.J. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25(11):388–96.
- Поляк М.Е., Метелин А.В., Коротеева Н.А. и др. Случай ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза II типа. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2015;1:36–41. [Polyak M.E., Metelin A.V., Koroteeva N.A. et al. A case of DNA diagnostic and genetic counseling of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal* 2015;1:36–41. (In Russ.)].
- Hubbard D., Tobias J.D. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J* 2006;99(11):1216–20. doi: 10.1097/01.smj.0000233215.43967.69.
- 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(1 Pt 1):191–2. PMID: 12837888.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2017. Принята в печать: 10.11.2017.  
*Article was received by the editorial staff: 01.10.2017. Accepted for publication: 10.11.2017.*