

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.151.514-02:616.153:577.161.5]-008.64-053.3

Гордеева О.Б.¹, Тепаев Р.Ф.^{1,2}, Ботвиньева В. В.¹, Ботвиньев О.К.², Симонова О.И.¹, Горинова Ю.В.¹

ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ

¹ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Витамину К отводится особая роль в системе свертывания крови, так как этот витамин необходим для синтеза в печени факторов свертывания крови (ФII, ФVII, ФIX, ФX), протеинов С и S. Витамин К созревает у новорожденного к определенному времени и содержание витамин К-зависимых факторов к 6-месячному возрасту ребенка должно достичь нормы взрослого человека. Наиболее частыми осложнениями нарушений в синтезе витамин К-зависимых факторов являются геморрагические синдромы. В последнее время отмечен рост случаев геморрагических состояний не только у новорожденных, но и у детей раннего возраста из-за отсутствия профилактики дефицита витамина К в роддоме. Возникает проблема – как связать эти состояния с витамин К-зависимым дефицитом факторов свертывания крови и каковы факторы риска развития этих состояний? В статье проанализированы наблюдения геморрагических состояний, развившихся после периода новорожденности у больных различными хроническими заболеваниями.

К л ю ч е в ы е с л о в а: геморрагический синдром; витамин К; гемостаз; дети.

Для цитирования: Гордеева О.Б., Тепаев Р.Ф., Ботвиньева В.В., Ботвиньев О.К., Симонова О.И., Горинова Ю.В. Витамин К-зависимые геморрагические состояния у детей после периода новорожденности. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 54-56. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56

Gordeeva O.B.¹, Tepaev R.F.^{1,2}, Botvineva V.B.¹, Botvinev O.K.², Simonova O.I.¹, Gorinova Yu.V.¹

VITAMIN K DEPENDENT HEMORRHAGIC CONDITIONS IN INFANTS AFTER THE NEWBORN PERIOD

¹Scientific Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Vitamin K plays a special role in the blood clotting system, as this vitamin is essential for the synthesis of coagulation factors (II, VII, IX, X, proteins C and S) in the liver. Vitamin K in newborns matures to a certain time and the level of vitamin K dependent factors to the age of 6 months should achieve the standards of an adult human. The most frequent complications of abnormalities in the synthesis of vitamin K-dependent factors are hemorrhagic syndromes. There has recently been an increase in cases of hemorrhagic conditions not only in newborns but also in children of early age due to the lack of prevention of vitamin K deficiency at birth. The article analyzes the observation of hemorrhagic conditions developed after the neonatal period in patients with various chronic diseases.

К е y w o r d s: hemorrhagic syndrome; vitamin K; hemostasis; children.

For citation: Gordeeva O.B., Tepaev R.F., Botvineva V.B., Botvinev O.K., Simonova O.I., Gorinova Yu.V. Vitamin K dependent hemorrhagic conditions in infants after the newborn period. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2016; 61(1): 54-56. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study had no sponsorship.

Received 16 September 2015

Accepted 11 February 2016

Витамин К – жирорастворимый витамин, необходимый для синтеза в печени факторов свертывания крови (ФII, ФVII, ФIX, ФX), протеинов С и S, существует в трех фракциях: природный витамин К₁-филлохинон (его источник – зеленые растения), К₂-менахинон (содержится в продуктах животного происхождения, продуцируется микрофлорой кишечника) и синтетический препарат менадион (викасол), аналогичный витамину К₃. Витамин К очень плохо проникает через плаценту, и содержание его в пуповинной крови всегда ниже, чем

Для корреспонденции:

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: obr@yandex.ru.

For correspondence:

Gordeeva Olga B., MD, PhD, Senior Research Officer of Laboratory of Experimental Immunology and Virology the Laboratory of Experimental Immunology and Virology of Scientific Center of Children's Health. 1199961, Moscow, Russian Federation. E-mail: obr@yandex.ru.

Information about author:

Gordeeva O.B., <http://orcid.org/0000-0001-8311-9506>.

в крови матери. Этот витамин созревает у новорожденного к определенному времени и поэтому концентрация витамин К-зависимых факторов к 6 мес должна дойти до нормы взрослого человека [1]. Таким образом, у новорожденных наблюдается физиологический дефицит витамина К. У здоровых доношенных младенцев запаса витамина К достаточно для остановки кровотечения. Остальным детям (из групп риска) может потребоваться дополнительное введение менадиона. Наиболее частым заболеванием в результате этих нарушений является геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН), P.53 по международной классификации болезней МКБ-10 [2].

Выделяют три формы ГБН:

- *ранняя*, встречается редко и характеризуется появлением симптомов кровоточивости в 1-е сутки после рождения;
- *классическая*, развивается чаще на 2–5-е сутки жизни у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании и имеющих нарушенное кишечное всасывание;
- *поздняя*, развивается в возрасте от 2 нед до 6 мес после рождения при неадекватном поступлении витамина К (низкое содержание витамина К в грудном молоке) или из-за нарушенной абсорбции его при заболеваниях печени и желчных путей; поздняя форма витамин К-зависимых кровотече-

ний чаще встречается у мальчиков, чем у девочек [3].

Особенностью данного заболевания является выраженная вариабельность клинических проявлений (проявления геморрагического синдрома) от легкого до тяжелого течения, что определяется выраженностью дефицита витамин К-зависимых факторов. Проявления в легкой форме (кровотечения в склеры, небольшое кровотечение из пупочной ранки) не всегда учитывают при постановке диагноза. В последнее время отмечается рост случаев геморрагических состояний не только у новорожденных, но и у детей после периода новорожденности. Для позднего возникновения геморрагических состояний вследствие дефицита витамина К характерно сочетание трех факторов: отсутствие профилактики геморрагических состояний, грудное вскармливание ребенка и синдром холестаза.

Существует множество факторов, способствующих развитию дефицита витамина К в организме [4]. К основным причинам со стороны матери относят: прием во время беременности лекарственных препаратов (антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств), проявления гестоза, гепатопатии и энтеропатии, патология в родах (хроническая гипоксия и асфиксия плода в родах, роды путем кесарева сечения), наследственный дефицит витамин К-зависимых факторов, диета, обедненная продуктами, содержащими витамин К. Для ребенка выделяют следующие факторы риска: отсутствие профилактики дефицита витамина К, недоношенность, отсутствие или недостаточный объем грудного вскармливания, подавление микробной флоры кишечника, образующей витамин К, вследствие антибактериальной терапии, длительное отсутствие в пище жиров, необходимых для всасывания витамина К, нарушение всасывания витамина К, атрезия желчевыводящих путей, кистозный поджелудочной железы, синдром сгущения желчи, наследственная предрасположенность [5].

В последнее время участились случаи повышенной кровоточивости у детей после периода новорожденности. Возникает проблема – как связать эти состояния с витамин К-зависимым дефицитом факторов свертывания крови и каковы факторы риска развития этих состояний?

Цель работы: проанализировать клинико-лабораторные данные детей с витамин-К зависимым геморрагическим синдромом и оценить эффективность терапии менадионом.

Клиническая характеристика и показатели коагулограммы у больных детей

Больной	Возраст на момент обследования	Анамнез; основной диагноз	Особенности геморрагических проявлений	Показатели коагулограммы	Лечение	Динамика
Больной Р.	7 мес	Обструктивный мегауретер; абсцесс слева в 4 мес; параназальный (полисегментарная двусторонняя пневмония) Антибактериальная терапия	Кровоточивость из мест забора крови (кисть, пальцы)	Протромбин по Квику 0%; ПВ 240 с; АЧТВ 77,9 с; ФП 4%; ФВП 4%; ФХ 5%; ФХ 2%; ФВП 85%	1% раствор менадиона (выкасола), 5 мг/кг разовая доза в/в 2 раза в сутки Через 1 сутки ввели еще 5 мг 1% раствора менадиона однократно в/в	Кровоточивость прекратилась в течение 5 ч после введения препарата Нормализация показателей коагулограммы на 2-е сутки Протромбин по Квику 84%; ПВ 14,3 с; АЧТВ 32 с; ФП 58%; ФВП 64%; ФХ 61%; ФХ 52%
Больная Ш.	1 мес	При осмотре хирургом короткой уздечки языка произошло травмирование слизистой оболочкой рта	Кровянистые выделения из уздечки языка, постепенно усиливающиеся; через 3 дня появление темного окрашивания стула и 2 экхимоза, диаметром 1,5–2 см на груди и спине Кровотечение из мест венепункции в течение 30 мин	Протромбин по Квику 2%; ПВ 240 с; АЧТВ 180 с; ФП 9%; ФВП 5%; ФХ 2%; ФХ 4%; ВФ 157% ФВП 79%	1% раствор менадиона (выкасола) 1 мг/кг, в/м, однократно через 12 ч повторное введение менадиона в той же дозе	Через 2 ч прекратились кровянистые выделения из области уздечки языка, нормализация показателей коагулограммы через 12 ч после введения препарата Протромбин по Квику 82%; ПВ 12,1 с; АЧТВ 29 с; ФП 53%; ФВП 66%; ФХ 71%; ФХ 60%
Больной Б.	1,5 мес	Ребенок от родственного брака; беременность, осложненная гестозом; холестаза у ребенка	Носовое кровотечение	Протромбин по Квику 0%; ПВ > 240с; АЧТВ > 180 с; ФП 5%; ФВП 4%; ФХ 4%; ФХ 9%; ФВП 72%	1% раствор менадиона 1 мг/кг в/м, однократно	Кровотечения не было; нормализация показателей наблюдалась в первые сутки Протромбин по Квику 75%; ПВ 12 с; АЧТВ 31 с; ФП 59%; ФВП 68%; ФХ 75%; ФХ 62%
Больная А.	4 мес	У отца синдром Жильбера, у ребенка дисхольгия	Пупочная ранка кровоточила до 1 мес; в 3,5 мес кровоточила ранка на ухе, экхимозы на теле; в 4 мес появились гематомы на щеке, бедре, в местах соприкосновения с подгузником	ПВ > 240 с; АЧТВ 100 с; ФВ 130%; ФП 7%; ФВП 3%; ФХ 2%; ФХ 5% ФВП 93%	1% раствор менадиона 1 мг/кг в/м, 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч	После введения менадиона свежих геморагических проявлений не наблюдалось, нормализация показателей в 1-е сутки Протромбин по Квику 77%; ПВ 15,3 с; АЧТВ 30,1 с; ФП 62%; ФВП 66%; ФХ 74%; ФХ 63%
Больная М.	7 мес	Муковисцидоз (смешанная форма), тяжелое течение, дыхательная недостаточность 2-й степени; пневмония; хроническая сингетная инфекция; антибактериальная терапия	Носовое кровотечение, кровоточивость из места постановки катетера, правосторонний гемоторакс (вероятно на фоне разрыва буллы легкого)	Протромбин по Квику 60%; ПВ 75 с; АЧТВ 120 с; ФП 9%; ФВП 9%; ФХ 12%; ФХ 8%; ФВП 89%	1% раствор менадиона 1 мг/кг, разовая доза в/в 2 раза в сутки в течение первых суток развития геморрагического синдрома	Геморрагический синдром купировался; нормализация показателей гемостаза в первые сутки Протромбин по Квику 88%; ПВ 13,3 с; АЧТВ 34 с; ФП 85%; ФВП 63%; ФХ 66%; ФХ 57%
Больная К.	7 мес	Муковисцидоз (смешанная форма) недоношенности; роды путем кесарева сечения; пневмония антибиотикотерапия	Носовое кровотечение	Протромбин по Квику 48%; ПВ 35 с; АЧТВ 70 с; ФП 10%; ФВП 7%; ФХ 11%; ФХ 14%; ФВП 76%	1% раствор менадиона 1 мг/кг в/м, однократно	Нормализация показателей гемостаза в первые сутки Протромбин по Квику 71%; ПВ 12,4 с; АЧТВ 33 с; ФП 88%; ФВП 78%; ФХ 66%; ФХ 69%
Больной М.	2 года 6 мес	Врожденный порок развития легких; синдром Вильямса-Кумбелла; ДН 2–3-й степени; полисегментарная пневмония недоношенности (3,5 нед); антибиотикотерапия	Кровоточивость из мест инъекций на 4-е сутки в стационаре	Протромбин по Квику 46%; ПВ 35 с; АЧТВ 57 с; ФП 19%; ФВП 11%; ФХ 15%; ФХ 12%; ФВП 84%	1% раствор менадиона 1 мг/кг в/м, однократно	Нормализация показателей гемостаза через 12 ч Протромбин по Квику 89%; ПВ 12,3 с; АЧТВ 35 с; ФП 57%; ФВП 63%; ФХ 74%; ФХ 68%

Материал и методы

В условиях стационара в период с 2013 по 2014 г. было обследовано 80 детей старше 1 мес жизни до 1 года, находившихся на лечении по поводу различных заболеваний. Геморрагический синдром выявлен у 25 детей, из них обусловленный дефицитом витамина К-зависимых факторов – у 7 пациентов. В анамнезе у этих детей выявлено отсутствие профилактического введения витамина К. В настоящее время в роддомах препарат витамина К вводят только детям из групп риска. В периоде новорожденности геморрагических проявлений у них не выявлено. У всех детей определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), содержание протромбина по Квику, факторов свертывания крови (ФП, ФХ, ФVII, ФIX), содержание тромбоцитов, концентрацию фибриногена, активность фактора Виллебранда (ФВ) и ФVIII с помощью автоматического коагулометра STA Compact ("Stago", Франция).

Дефицит витамина К предполагали при снижении витамин К-зависимых факторов и нормальном содержании ФVIII. Диагноз устанавливали на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска), клинических данных и подтверждали лабораторными исследованиями. У наблюдаемых пациентов были выявлены изменения в коагулограмме в виде гипокоагуляции по внутреннему пути, что соответствовало удлинению АЧТВ, гипокоагуляции по внешнему пути (удлинению ПВ), снижения содержания протромбина по Квику (меньше 60%), снижения активности витамин К-зависимых факторов свертывания. При этом количество тромбоцитов оставалось в норме наряду с нормальным уровнем активности ФВ и ФVIII [6]. В связи с геморрагическим синдромом детям вводили 1% раствор менадиона (викасол) внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в) из расчета 1 мг/кг массы тела (разовая доза). После введения оценивали динамику геморрагического синдрома и показатели гемостаза.

Результаты

Анализ не выявил геморрагических состояний до 1 мес жизни детей. Пол, возраст, клиническая характеристика и лабораторные данные представлены в **таблице**.

Полученные данные указывают на то, что у всех детей были значительно снижены показатели, зависящие от витамина К. Независимые от витамина К показатели гемостаза (тромбоциты, ФВ, ФVIII) не отражали состояния гипокоагуляции и находились в пределах референсных величин. Содержание тромбоцитов колебалось от 282 до 636 × 10⁹/л.

Среди пациентов были 2 ребенка с генетическим заболеванием (муковисцидоз легочно-кишечной формы), 2 – с врожденными пороками развития. У 2 детей выявлена роль наследственных факторов (родственный брак и болезнь Жильбера). Характерно, что эти заболевания сопровождаются нарушением функции печени. Полученные данные позволяют говорить о связи генетических факторов с уровнем синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Возраст детей был в основном от 1 до 7 мес, лишь 1 пациент был в возрасте 2 года 6 мес. Не исключено, что ранее у него имелись клинические признаки геморрагического синдрома, но в медицинской документации об этом не было указаний. Введение менадиона (викасола) наблюдаемым нами больным приводило к выраженному положительному клиническому эффекту и нормализации показателей коагулограммы в течение 1–2 сут наблюдения.

Обсуждение

У детей раннего возраста наблюдается более низкое содержание факторов свертывания крови вследствие нарушенного созревания некоторых органов и систем, в частности, системы гемостаза. Факторами риска являются генетические факторы, острые и хронические тяжелые заболевания, антибиотикотерапия. Геморрагический синдром у них протекает по типу криза. Это можно объяснить тем, что у детей с генотипическими отклонениями нарушены процессы синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови. В этом случае устойчивость подобных систем снижена. Созревание функциональных систем ребенка зависит от его генотипа, а нарушения со стороны генетической конституции ребенка приводят к дефектам созревания, к недоразвитию его систем

[7]. При воздействии каких-либо неблагоприятных факторов эндогенной или экзогенной природы у детей из групп риска наблюдается дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови, особенно при заболеваниях печени (синдром Жильбера, холестаза). Клинически это проявляется развитием геморрагических состояний, что мы и наблюдали у наших пациентов [8].

Проведенные наблюдения дают возможность говорить о том, что факторы риска развития геморрагических состояний у детей после периода новорожденности имеют мультифакторную природу. Ведущими являются генотипические особенности ребенка и неблагоприятные факторы внешней среды (тяжелые инфекционные заболевания, длительная антибиотикотерапия) [9].

Детям из групп риска необходимо проводить исследование параметров коагулограммы для оценки степени нарушений активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а также своевременную коррекцию этих нарушений. Не следует забывать и о профилактическом введении препарата витамина К пациентам с хроническими заболеваниями.

Викасол (витамин К₃) в Европе и США не используется из-за низкой эффективности и токсичности. В большинстве стран применяют фитоменадион (витамин К₁), эффективность которого установлена и превышает эффективность менадиона. Однако в России он не зарегистрирован. Анализ собственного материала демонстрирует купирование геморрагического синдрома в течение первых суток от момента использования менадиона в 100% случаев и нормализацию показателей витамин К-зависимых факторов, что позволило не использовать дорогостоящий концентрат протромбинового комплекса. Геморрагический синдром, обусловленный дефицитом витамин К-зависимых факторов не является столь редким состоянием, особенно при отсутствии профилактики дефицита витамина К в роддомах.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Момот А.П. *Патология гемостаза*. СПб: Формат; 2006.
2. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем*. МКБ-10. М.: Медицина; 2003. т.1.
3. Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: Медпресс-информ; 2009.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза*. М.: Ньюдиамед; 2001.
5. Weston B.W., Monahan P.E. Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1209–13. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01811.x
6. Долгов В.В., Свиринов П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. М.: Триада; 2005.
7. Ботвиньев О.К. *Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей*: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. М.; 1985.
8. Заплатников А.Л., Дмитриева Ю.А., Шишкина С.В., Катаева Л.А., Бразжникова О.В., Гавела Н.В. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного. *Российский медицинский журнал*. 2014; 21: 1547–50.
9. Ozdemir M.A. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(2): 247–51.

REFERENCES

1. Momot A.P. *Pathology of hemostasis*. St.Peterburg: Format; 2006. (in Russian)
2. *International statistical classification of diseases and problems related to health*. ICD 10. Moscow: Meditsina; 2003. vol.1. (in Russian)
3. Shabalov N.P. *Neonatology*. Moscow: Medpress-inform; 2009. (in Russian)
4. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostics and controlled therapy of disorders of hemostasis*. Moscow: Nyudiamed; 2001. (in Russian)
5. Weston B.W., Monahan P.E. Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1209–13. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01811.x
6. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis*. Moscow: Triada; 2005. (in Russian)
7. Botviniyev O.K. *Systematic analysis of the links between phenotypic characteristics and health status of children*. Dis. Moscow; 1985. (in Russian)
8. Zaplatnikov A.L., Dmitriyev Y.A., Shishkin S.V., Kataeva L.A., Brazhnikova O.V., Gavela N. Late hemorrhagic disease of the newborn. *Medical Journal of the Russian Federation (Rossiyskii meditsinskii zhurnal)*. 2014; 21: 1547–50. (in Russian)
9. Ozdemir M.A. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(2): 247–51.

Поступила 16.09.15
Принята к печати 11.02.16