

Диагноз был установлен только после проведения УЗИ печени, причем потребовалось повторное ее проведение в динамике заболевания, так как при первом исследовании патологии выявлено не было.

С учетом отсутствия характерных клинических признаков АП, всем новорожденным с воспалительными изменениями в крови, а также при наличии факторов риска развития АП, необходимо проведение (иногда повторное) УЗИ печени, так как этот метод исследования имеет решающее значение в диагностике этого заболевания. Как и при любой другой серьезной патологии, актуальным представляется ранняя диагностика АП, поскольку положительные исходы отмечаются только при своевременно осуществленной диагностике и лечении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев, Ю.К. Абсцессы печени у новорожденных / Ю.К. Абаев, В.И. Аверин // Педиатрия, 2004. — № 1. — С.214—259.
2. Ахаладзе, Г.Г. Абсцессы печени / Г.Г. Ахаладзе, И.Ю. Церетели // Анналы хирургической гепатологии. — 2006. — Т. 11, № 1. — С.97—105.
3. Fievet, L. Management of pediatric liver abscess / L. Fievet, J.L. Michel, L. Harper [et al.] // Arch. Pediatr. — 2012. — Vol. 19 (5). — P.497—500.
4. Mannan, Kh. Liver abscess within the first week of life in a very low birthweight infant / Kh. Mannan, Sh. Tadros, K. Patel, N. Aladangady // BMJ Case Rep. — 2009. — Vol. 1874.
5. Moens, E. Hepatic abscesses associated with umbilical catheterisation in two neonates / E. Moens, J. De Dooy, H. Jansens [et al.] // European Journal of Pediatrics. — 2003. — Vol. 162, № 6. — P.406—409.
6. Salahi, R. Liver Abscess in Children: A 10-year Single Centre Experience / R. Salahi, S.M. Dehghani, H. Salahi [et al.] // Saudi J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (3). — P.199—202.
7. Simeunovic, E. Liver abscess in neonates / E. Simeunovic, M. Arnold, D. Sidler, S.W. Moore // Pediatr. Surg. Int. — 2009. — Vol. 25 (2). — P.153—156.
8. Srivastava, A. Identification of high-risk group and therapeutic options in children with liver abscess / A. Srivastava, S.K. Yachha, V. Arora [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2012. — Vol. 171 (1). — P.33—41.
9. Tan, N.W. Neonatal Hepatic Abscess in Preterm Infants: A Rare Entity? / N.W. Tan, B. Sriram, A.P. Tan-Kendrick, B.C. Rajadurai // Annals Academy of Medicine. — 2005. — Vol. 34 (9). — P.558—564.

© В.Ю. Шапиро, Г.А. Хамзина, А.И. Сафина, А.В. Галеева, И.Я. Лутфуллин, 2013

УДК 616.71-007.234-085

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНОГО С ВРОЖДЕННЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (II, VII, IX, X, ПРОТЕИНА С И ПРОТЕИНА S)

ВАЛЕРИЙ ЮРЬЕВИЧ ШАПИРО, врач-гематолог высшей категории педиатрического отделения ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г.Казани, тел. (843)562-52-59, e-mail: sh.valery@mail.ru

ГУЛИЯ АНАСОВНА ХАМЗИНА, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-нефролог педиатрического отделения ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г.Казани, тел. (843)562-52-66, e-mail: xamzina.guli@yandex.ru

АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. (843)562-52-66, e-mail: safina_asia@mail.ru

АСИЯ ВАКИВОВНА ГАЛЕЕВА, кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей категории педиатрического отделения ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани. тел. (843)562-52-59

ИЛЬДУС ЯДАТОВИЧ ЛУТФУЛЛИН, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав. педиатрическим отделением ГБУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани, тел. (843)562-24-33, e-mail: lutfullin@list.ru

Реферат. Статья посвящена вопросу лечения остеопороза у больного с врожденным дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Заболевание связано с врожденным дефицитом фермента гамма-карбоксилазы или витамин К-эпоксидредуктазы. В результате нарушается гамма-карбоксилирование остеокальцина, одного из цементирующих факторов при связывании коллагена с минеральным компонентом кости. Проведено собственное клиническое наблюдение больного с врожденным комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови.

Ключевые слова: витамин К-зависимый фактор свертывания крови, остеопороз, гамма-карбоксилирование остеокальцина.

TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CONGENITAL DEFICIENCY OF VITAMIN K COMBINED-DEPENDENT COAGULATION FACTORS (II, VII, IX, X, PROTEIN C AND PROTEIN S)

VALERI J. SHAPIRO, GULIA A. KHAMZINA, ASIA I. SAFINA, ASYA V. GALEEVA, ILDUS I. LUTFULLI.

Abstract. Article is devoted to treatment osteoporosis of in congenital deficiency of vitamin of K-dependent factors of a coagulation. The disease is connected to congenital deficiency of gamma carboxylase or enzyme vitamin K epoxide reductase. The lack of gamma carboxylation of osteocalcin — one of cementing factors — results in damage of linking of collagen with a mineral component of a bone. A case of congenital deficiency of vitamin K combined — depended coagulation factors is given.

Key words: vitamin K-dependent clotting factor deficiency, osteoporosis, gamma-carboxylation of osteocalcin.

В 1929 г. датский биохимик Хенрик Дам впервые предположил наличие фактора, который влияет на свертываемость крови. В 1939 г. в лаборатории Каррера впервые был выделен из люцерны витамин К1, а Бинклей и Дойзи получили из гниющей рыбной муки витамин К2. В 1943 г. А. В. Палладин и М.М. Шемякин синтезировали аналог витамина К менадион (витамин К3), получивший название викасол, который применяется в России.

Наибольшим фармакологическим эффектом обладает витамин К1 (фитоменадион), выпускаемый под торговым названием «Конакион» (препарат в России не зарегистрирован). Повышение коагуляции после введения викасола развивается медленно, поскольку он является провитамином. В исследованиях D.F. James и J.A. Udall было показано, что эффективность витамина К3 во много раз ниже, чем витамина К1 [1, 2]. С 1985 г. по указанию Управления США по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration — FDA) применение менадиона (витамина К3) в США запрещено из-за его низкой эффективности и высокой токсичности (гемолитическая анемия, поражение печени) (Галстян Г.М., 2013).

В настоящее время известно, что витамин К является катализатором процесса гамма-карбоксилирования глутаминовой кислоты (рисунок).

При нарушении этого процесса в кровоток попадают функционально неполноценные факторы свертывания крови II, VII, IX, X, обозначаемые в литературе PIVKA (англ. proteins induced by vitamin K absence — белки, индуцированные отсутствием витамина К). Одновременно снижается синтез антикоагулянтов — протеинов С и S [3].

Исследования последних 20 лет выявили значение гамма-карбоксилирования глутаминовой кислоты остеокальцина в процессах формировании костной ткани. Карбоксилированный остеокальцин обладает специфическим сродством к ионам кальция молекулы гидроксиапатита и является одним из цементирующих факторов при связывании коллагена (главной составной части органического матрикса костной ткани) с минеральным компонентом кости [4].

Нарушение процесса гамма-карбоксилирования глутаминовой кислоты, как правило, имеет вторичный

характер в результате заболевания печени, мальабсорбции или приема варфарина. В настоящее время активно обсуждается значение дефицита витамина К в развитии остеопороза у больных муковисцидозом [5—10]. Проведены исследования по изучению развития остеопороза у больных, получающих лечение антагонистом витамина К (варфарином) [11—15].

В 1966 г. McMillan и Roberts впервые описали наследственную форму дефекта гамма-карбоксилирования, которую назвали дефицитом витамина К-зависимых факторов свертывания крови (vitamin K-dependent clotting factor deficiency) [16]. Была описана 3-месячная девочка с выраженным геморрагическим синдромом, не связанным с мальабсорбцией, болезнями печени, больная также не получала варфарин. У ребенка было выявлено снижение активности II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Оба родителя имели понижение содержания гамма-карбоксилированных белков в моче, что позволило предположить гетерозиготный дефект. Последующие наблюдения за такими больными показали их склонность к тромбообразованию вследствие дефицита антикоагулянтов — протеинов С, S и Z [17]. Часть таких больных имеет врожденные аномалии или дефекты скелета [18, 19, 20]. Биохимические и молекулярные исследования определили два варианта этого аутосомно-рецессивного заболевания. Первый вариант связан с точечной мутацией в гене гамма-глутаматкарбоксилазы, описанной в 1991 г. [21, 22]. Второй вариант связан с точечной мутацией в гене витамин К-эпоксиdreдуктазы, описанной в 2004 г. [23, 24]. Заболевание встречается крайне редко, поэтому распространенность его неизвестна. В мировой литературе описано около 30 случаев [25].

Степень кровоточивости у больных различная: от легкой до тяжелой. В доступной нам литературе мы не нашли описания эффективных методов лечения остеопороза у таких больных.

Приводим собственное наблюдение больного Б., 1998 г. рождения, с диагнозом: Врожденный комбинированный дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, протеина С и протеина S). Тромбогеморрагический синдром, тяжелое течение. Хронический нефрит на фоне микротромбоваскулита



Гамма-карбоксилирование глутаминовой кислоты

сосудов почек. Системный остеопороз, остеохондропатия тел Th 9-12, L1—L2 позвонков.

Ребенок родился от 1 срочных родов, беременность протекала с угрозой прерывания в первом и втором триместрах. Мать с 16 лет страдает системной красной волчанкой. Бабушка (м) — умерла в возрасте 32 лет от тромбоза легочной артерии, у деда (м) в анамнезе — рецидивирующие носовые кровотечения.

Проявления геморрагического синдрома у ребенка с рождения в виде рецидивирующей кефалогематомы. В возрасте 40 дней впервые поступил в ДГБ № 1 г. Казани с профузным носовым кровотечением. В анализах крови: VIII фактор 102%, IX фактор 27%, ПТИ 63%. После проведенных обследований был выставлен диагноз гемофилия В, проводилась гемостатическая терапия концентратом IX фактора.

При повторном исследовании системы гемостаза в 2000 г. выявлено: IX фактор 90%, ПТИ 88%. Проведена ревизия диагноза и предположена коагулопатия с нарушением по внутреннему механизму свертывания крови неуточненного генеза.

С ноября 2003 г. у ребенка наблюдалось снижение ПТИ до 44%, и АЧТВ до 78 с, фибриноген и фактор Виллебранда сохранялись в пределах нормы. Лечение викасолом было не эффективно.

В январе 2004 г. ребенок перенес ветряную оспу, спустя 2 нед после ОРВИ, после чего появились кровотечения из лунки зуба и профузные носовые кровотечения. В конце марта 2004 г. проведена вакцинация против кори и паротита (под прикрытием концентрата 1X фактора).

В апреле 2004 г. мальчик поступил в стационар по поводу макрогематурии. В анализах крови: снижение ПТИ до 21%, повышение АЧТВ до 92,6 с, фибриноген 2,11 г/л, IX фактор 1%. В анализах мочи эритроциты сплошь, следы белка. Нарушения функции почек не выявлено. Получил заместительную терапию свежезамороженной плазмой, препаратом «Фейба». Параллельно проведен курс лечения преднизолоном в течение 10 дней. Был выписан с нормальными анализами мочи.

В июне 2004 г. ребенок поступает в стационар с жалобами на кровотечение из губы, изменение цвета мочи. В анализах мочи макрогематурия, протеинурия. На фоне заместительной терапии динамики по анализам мочи практически не было.

В октябре 2004 г. был обследован в Республиканском центре по лечению гемофилии в г. Санкт-Петербурге. Выявлено снижение II фактора 7,5%, VII фактора 23%, IX фактора 7%, X фактора 8%. При этом концентрация фактора V, VIII, фибриногена и фактора Виллебранда в пределах нормы. Выставлен диагноз: Врожденный комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). Последующие многократные исследования гемостаза показали аналогичные результаты. В 2009 г. выявлено снижение протеина С — 22,9% и протеина S — 31,3%.

С января 2005 г. у ребенка отмечаются рецидивирующие кровотечения из слизистых, гемартрозы, желудочно-кишечное и почечное кровотечения. В 2005—2006 г. получал с заместительной целью большие объемы свежезамороженной плазмы из-за отсутствия концентратов витамин К-зависимых факторов свертывания, при кровопотерях — эритроцитарную массу. В связи с макрогематурией, протеинурией до 2 г

в сут, появившейся глюкозурией был выставлен диагноз тубулоинтерстициального нефрита. В январе-феврале 2005 г. проведен курс терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг с постепенной отменой, в мае — вновь получил курс преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение месяца, и 3 пульса метипредом. Эффекта от проводимой терапии практически не было.

В марте 2006 г. после массивных переливаний препаратов крови у ребенка появилось снижение АД, олигоанурия, подъем уровня азота мочевины до 35 мг/дл, креатинина до 1,5 мг/дл, снижение скорости клубочковой фильтрации. В анализах мочи макрогематурия, протеинурия до 3 г в сут, снижение концентрационной функции почек. Компьютерная томография выявила кровоизлияние в передние отделы левого надпочечника. На фоне основной терапии проводилась заместительная терапия препаратами факторов свертывания, преднизолона, по рекомендации эндокринолога — кортефа, круглосуточные инфузии дофамина — диурез удалось восстановить, в моче сохранялась высокая протеинурия и макрогематурия. В последующем диурез был нестабильный, стимулировался введением мочегонных препаратов (фуросемид, верошпирон), периодически подключался дофамин — с кратковременным эффектом. В 2007 г. по данным УЗИ и компьютерной томографии были выявлены многочисленные тромбозы в системе верхней полой вены.

В августе 2007 г. в течение месяца проводилась терапия препаратом конакион (витамин К1) без клинического и лабораторного эффекта. С 2007 г. получал заместительную терапию препаратом «Фейба», а с 2010 г. — препаратом «Протромплекс». С декабря 2007 г. получает практически круглосуточную инфузию гепарина в дозе 200—250 ЕД/кг в сут. Эпизоды тромбирования центрального венозного катетера прекратились, диурез на фоне гепарина восстановился. Снижение концентрации антитромбина III не наблюдается.

На фоне течения тромбогеморрагического синдрома в июне 2006 г. у ребенка появились жалобы на резкую боль в спине. Был выявлен системный остеопороз, компрессионный перелом L1—L5 позвонков, подтвержденный компьютерной томографией. Получал препараты кальция, миакальцик, витамин Д3, длительный постельный режим (до октября 2007 г.). На фоне лечения положительной динамики не отмечалось. По данным РКТ от ноября 2007 г. отмечался диффузный остеопороз костей, изменения тел позвонков в виде снижения высоты (характерно для компрессионных переломов на фоне остеопороза).

С октября 2007 г. ребенок регулярно начал получать бифосфонаты («Бондронат», «Памидронат»), на фоне чего появилась положительная динамика. Болевой синдром был купирован, ребенок начал ходить. По данным рентгенологических исследований остеопороз уменьшился.

Заключение. В данном клиническом примере мы наблюдаем больного с врожденным нарушением процесса гамма-глутаминовой кислоты. Метаболический дефект связан с дефицитом фермента или гамма-глутаматкарбоксилазы, или витамин К-эпоксидредуктазы.

Можно предположить, что дополнительное введение больному витамина К3 (викасола) и витамина К1

(конакиона) не дало положительного эффекта в лечении коагулопатии, потому что концентрация витамина К в организме при этом заболевании не снижается. Развитию остеопороза, помимо нарушения карбоксилирования остеокальцина, способствовали курсы глюкокортикоидной терапии. Лечение остеопороза препаратом миакальцик (кальцитонин) оказалось малоэффективным, так как при его применении сохранялся дефицит карбоксилированного остеокальцина, одного из цементирующих факторов при связывании коллагена с минеральным компонентом кости. Улучшение состояния больного отметились лишь при лечении бифосфонатами, в механизме действия которых лежит замедление процесса ремоделирования костной ткани. В результате замедления обмена снижается потребность костей в дефицитном ферменте и образуется в адекватном количестве карбоксилированный остеокальцин.

В настоящее время появились новые перспективы в лечении остеопороза у данного больного. В клинику активно внедряется биологический препарат деносуаб. Деносуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора (RANKL). Он ингибирует образование, активацию остеокластов и уменьшает продолжительность их жизни. В результате деносуаб подавляет костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кости. В настоящее время нет опыта применения у детей этого препарата. Возможно, он позволит улучшить качество жизни больного.

Возможность радикального лечения больных с врожденным комбинированным дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания крови в перспективе связывают с использованием генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *James, D.F.* Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations / D.F. James // Arch. Intern. Med. — 1949. — № 83. — P.632.
2. *Udall, J.A.* Don't use the wrong vitamin K / J.A. Udall // Calif. Med. — 1970. — № 112. — P.65—67.
3. *Баркаган, З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган — М.: Медицина, 1988. — С.273.
4. *Weber, P.* Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? / P. Weber // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 1997. — № 67 (5). — P.350—356.
5. *Mohsin, R.* Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis / R. Mohsin // American Journal of Clinical Nutrition. — 1999. — Vol. 7, № 70. — P.378—382.
6. *Krzyzanowska, P.* Vitamin K status in cystic fibrosis patients / P. Krzyzanowska, I. Walkowiak; Poznan University of Medical Sciences // Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. — 2010. — № 9 (4). — P.463—467.
7. *Nicolaidou, P.* The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis / P. Nicolaidou, I. Stavrinadis, I. Loukou // Eur. J. Pediatr. — 2006. — № 165. — P.540—545.
8. *Fewtrell, M.S.* Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8—12 year old children with cystic fibrosis / M.S. Fewtrell, C. Benden, J.E. Williams [et al.] // J. Cyst. Fibros. — 2008. — № 7. — P.307—312.
9. *Conway, S.P.* Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover / S.P. Conway, S.P. Wolfe, K.G. Brownlee [et al.] // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 5. — P.1325—1331.
10. *Hoorn, J.H.* Vitamin K supplementation in cystic fibrosis / J.H. Hoorn, J.J. Hendriks, C. Vermeer, P.P. Forget // Arch. Dis. Child. — 2003. — № 88. — P.974—975.
11. *Gage, B.F.* Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin results from the national registry of atrial fibrillation / B.F. Gage, E. Birman-Deych, M.J. Radford [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2006. — № 166 (2). — P.241—246.
12. *Jamal, S.A.* Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group / S.A. Jamal, W.S. Browner, D.C. Bauer [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1998. — № 128 (10) — P.829—832.
13. *Barnes, C.* Reduced bone density in children on long-term warfarin / C. Barnes, F. Newall, V. Ignjatovic [et al.] // Pediatr. Res. — 2005. — № 57 (4). — P.578—581.
14. *Lafforgue, P.* Bone mineral density in patients given oral vitamin K antagonists / P. Lafforgue, L. Daver, J.R. Monties [et al.] // Rev. Rhum. Engl. Ed. — 1997. — № 64 (4). — P.249—254.
15. *Pilon, D.* Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly / D. Pilon, A.M. Castilloux, M. Dorais, J. LeLorier // Pharmacoeconom Drug. Saf. — 2004. — № 13 (5). — P.289—294.
16. *McMillan, C.W.* Congenital combined deficiency of coagulation factors II, VII, IX, and X — report of a case / C.W. McMillan, H.R. Roberts // N. Engl. J. Med. — 1966. — № 274. — P.1313—1315.
17. *Bhattacharyya, J.* Congenital vitamin K-dependent coagulation factor deficiency: a case report / J. Bhattacharyya, P. Dutta, P. Mishra [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. — 2005. — № 16. — P.525—527.
18. *Darghouth, D.* Compound heterozygosity of novel missense mutations in the gamma-glutamyl carboxylase gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency / D. Darghouth, K.W. Hallgren, R.L. Shtofman [et al.] // Blood. — 2006. — № 108. — P.1925—1931.
19. *Pauli, R.M.* Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives / R.M. Pauli, J.B. Lian, D.F. Mosher, J.W. Suttie // Am. J. Hum. Genet. — 1987. — № 41. — P.566—583.
20. *Boneh, A.* Hereditary deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors with skeletal abnormalities / A. Boneh, J. BarZiv // Am. J. Med. Genet. — 1996. — № 65. — P.241—243.
21. *Wu, S.M.* Identification and purification to near homogeneity of the vitamin K-dependent carboxylase / S.M. Wu, D.P. Morris, D.W. Stafford // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — № 88. — P.2236—2240.
22. *Wu, S.M.* Cloning and expression of the cDNA for human gamma-glut-amylyl arboxylase / S.M. Wu, W.F. Cheung, D. Frazier, D.W. Stafford // Science. — 1991. — № 254. — P.1634—1636.
23. *Rost, S.* Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2 / S. Rost, A. Fregin, V. Ivaskevicius [et al.] // Nature. — 2004. — № 427. — P.537—541.
24. *Li, T.* Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase / T. Li, C.Y. Chang, D.Y. Jin [et al.] // Nature. — 2004. — № 427. — P.541—544.
25. *Weston, B.W.* Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors / B.W. Weston, P.E. Monahan // Haemophilia. — 2008. — № 14 (6). — P.1209—1213.