

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 27.07.2021  
Принята к печати 10.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

# Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов: клинические наблюдения

Д.Б. Флоринский<sup>1</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>, А.В. Пшонкин<sup>1</sup>, А.В. Полетаев<sup>1</sup>, Д.В. Федорова<sup>1</sup>,  
Е.А. Серегина<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

## Контактная информация:

Флоринский Дмитрий Борисович,  
аспирант ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов является крайне редкой патологией системы свертывания, описаны единичные случаи в мире. Данная коагулопатия требует дифференциального диагноза с геморрагической болезнью новорожденных и вторичной коагулопатией на фоне патологии печени. Мировой практикой лечения данного геморрагического состояния является применение витамина К<sub>1</sub> (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), а также концентрата протромбинового комплекса. В настоящей работе описаны клинические проявления, диагностика и специфическая терапия у 2 пациентов с данным диагнозом. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** редкие коагулопатии, комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов, концентрат протромбинового комплекса, витамин К<sub>1</sub>

Флоринский Д.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 104–109. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.07.2021  
Accepted 10.01.2022

## Congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency: case reports

D.B. Florinskiy<sup>1</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>, A.V. Pshonkin<sup>1</sup>, A.V. Poletaev<sup>1</sup>, D.V. Fedorova<sup>1</sup>, E.A. Seregina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

## Correspondence:

Dmitry B. Florinskiy,  
PhD student, Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology,  
Ministry of Healthcare  
of Russian Federation  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru

Congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency is an extremely rare bleeding disorder, a few cases have been described worldwide. This coagulopathy requires a differential diagnosis with vitamin K deficiency bleeding of the newborn and coagulopathy, associated with different liver disease. The world practice of treating this hemorrhagic condition is the use of vitamin K<sub>1</sub> (not registered in the Russian Federation), as well as a prothrombin complex concentrate. This article describes the clinical manifestations, diagnosis and specific treatment in 2 patients with this bleeding disorder. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** rare bleeding disorders, congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency, prothrombin complex concentrate, vitamin K<sub>1</sub>

Florinskiy D.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 104–109.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

**К**омбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов является одним из самых редко встречающихся геморрагических заболеваний – описано не более 30 случаев по всему миру [1]. Данный дефицит характеризуется снижением активности II, VII, IX и X факторов свертывания, а также протеинов Z, C и S [2]. Все эти факторы требуют γ-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты для обеспечения связывания с кальцием и присоединения к фосфолипидным мембранам. Процесс γ-карбоксилирования катализируется печеночной γ-глутамилкарбоксилазой, требующей редуцированного витамина К в качестве кофактора. Во время γ-карбоксилирования КН<sub>2</sub> превращается в эпоксид витамина К, который восстанавливается до КН<sub>2</sub> при помощи витамин К-эпоксидредуктазного

комплекса. Наследственная дисфункция γ-глутамил-карбоксилазы или витамин К-эпоксидредуктазного комплекса приводит к секреции слабокарбоксилированных витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов C, S, Z и белков, участвующих в построении скелета: остеокальцина и матричного Gla-белка [3]. Впервые данное заболевание было описано в 1966 г. в Северной Каролине у маленькой девочки, которая страдала от повторных кровотечений с первой недели жизни и у которой было выявлено снижение активности II, VII, IX, X факторов свертывания, не связанное с болезнью печени или мальабсорбцией [4]. На данный момент известно 2 гена, которые ответственны за дефицит витамин К-зависимых факторов: ген, кодирующий γ-глутамилкарбоксилазу (CGCX), расположен на хромосоме

2p12 и ген, ответственный за витамин К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), расположен на хромосоме 16p11.2 [5].

Клиническая картина комбинированного дефицита витамин К-зависимых факторов достаточно вариабельна и зависит от активности дефицитных факторов, что, в свою очередь, находится под влиянием поступления витамина К с пищей, состояния микрофлоры кишечника и пенетрантности дефектного гена [1]. Как правило, у пациентов с активностью факторов ниже 5% геморрагический синдром выражен достаточно сильно и может проявиться уже на первой неделе жизни в виде жизнеугрожающих кровотечений в центральную нервную систему или кровотечений из пуповинного остатка [6, 7]. Наиболее часто встречаются кровотечения из слизистых, кожный геморрагический синдром, также описаны случаи гемартрозов, желудочно-кишечных кровотечений [3]. Для пациентов более старшего возраста характерны кровотечения во время оперативных вмешательств, а также приема антибактериальных препаратов из-за сниженной продукции витамина К микробиотой кишечника [8]. Негематологическими проявлениями данного дефицита являются скелетные аномалии, такие как гипоплазия носа, дисплазия эпифизов костей, связанные с тем, что дисфункция  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы приводит к секреции слабокарбоксилированных белков остеокальцина и матричного Gla-белка, вызывая скелетные аномалии [9], также сообщалось о случаях эластической псевдоксантомы и остеопороза [10].

Диагностика данного комбинированного дефицита достаточно трудоемка и объемна. По данным коагулограммы наблюдается сочетанное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени. При дальнейшем исследовании активности отдельных факторов наблюдается снижение активности II, VII, IX, X факторов. В первую очередь требуется исключить заболевания, приводящие к нарушению всасывания витамина К, такие как воспалительные заболевания кишечника, целиакия и болезни печени (если наблюдается также снижение активности V фактора, то это указывает на поражение печени, так как данный фактор вырабатывается в печени, но не является витамин К-зависимым). В Центре им. Дмитрия Рогачева наблюдались пациенты со вторичной витамин К-зависимой коагулопатией, осложнившейся внутричерепным кровоизлиянием, связанным с синдромом семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа [11]. Схожая клиническая картина наблюдается при течении геморрагической болезни новорожденных, эмпирическая терапия витамином  $K_1$  (препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации) позволяет подтвердить или опровергнуть

данный диагноз [12]. Для окончательного установления диагноза рекомендуется поиск мутаций в генах *VKORC1* и *GGCX* [13].

Основой лечения является пероральная или парентеральная заместительная терапия витамином  $K_1$  (препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации) [14]. У большинства пациентов наблюдается хотя бы парциальный ответ на данную терапию в виде повышения активности факторов и прекращения кровотечений [15]. Альтернативой, доступной на данный момент в нашей стране, является применение менадиона натрия бисульфита (сведений об эффективности этого препарата при данном заболевании не получено) либо концентрата протромбинового комплекса, содержащего II, VII, IX, X факторы в дозе 20–30 МЕ/кг или свежезамороженную плазму в дозе 15–25 мл/кг [16].

**Цель данной работы** – продемонстрировать гетерогенность клинических проявлений у пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов, длительность и трудность диагностики, а также сложный подбор терапевтических опций.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

На базе Центра им. Дмитрия Рогачева наблюдаются 2 пациента-сиблинга с установленным диагнозом: комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

### Клинический случай №1

Мальчик, 15 лет, впервые обратился в наш Центр в 2017 г. в возрасте 11 лет с жалобами на повышенную кровоточивость, проявляющуюся легким возникновением экхимозов, носовыми кровотечениями и длительным кровотечением после удаления зуба.

Анамнез жизни: ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, обострения пиелонефрита, нефроптоза, роды 5-е на 42-й неделе, самостоятельные, без осложнений. Рос и развивался соответственно возрасту.

Анамнез заболевания: с раннего возраста у мальчика отмечается легкое появление экхимозов и гематом на фоне незначительных травм, с 2016 г. наблюдается гематурия, также стали беспокоить носовые кровотечения с интенсивностью до нескольких раз в месяц, максимальной длительностью до 20 мин – не требовали вызова бригады скорой медицинской помощи и не приводили к анемии. В 2017 г. после самопроизвольного удаления зуба наблюдалось длительное (около 12 ч) кровоте-

чение из лунки зуба, также стал нарастать кожный геморрагический синдром: увеличилось количество экхимозов, стали возникать гематомы, что заставило родителей обратиться в наш Центр.

Наследственный анамнез: данная семья является многодетной. Генеалогическое древо семьи представлено на рисунке 1. В семье погибла сестра (6-й ребенок) в возрасте 9 лет (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, погибла от внутримозгового кровоизлияния). До заболевания нельзя исключить рецидивирующие гематурии, получала терапию по поводу гломерулонефрита, на фоне которой отмечались кожная пурпура и желудочно-кишечное кровотечение. У старшей сестры (1-й ребенок) – легкое появление экхимозов, длительные кровотечения при ссадинах с детства, у ее дочери (племянница по отношению к пациенту) – повторные носовые кровотечения, легкое появление экхимозов. Два сибса мужского пола (2-й и 3-й) – здоровы. У сестры (4-й ребенок) с 9-летнего возраста наблюдаются протеинурия и гематурия, выставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, также страдает полименореей, других проявлений геморрагического синдрома не отмечается. У матери наблюдаются полименорея, легкое появление экхимозов, обильное кровотечение во время 6-х родов, кровотечение из язвы желудка, повышенная кожная кровоточивость, нефроптоз, нарастающая потеря зрения на оба глаза, нараста-

ющая потеря слуха справа. У прабабушки по линии матери – повторные гибели детей (6 мальчиков) до возраста 1 месяца. Также по линии матери: атеросклероз, сахарный диабет, у дяди – тугоухость. Отец пациента погиб (внешние причины). У бабушки по линии отца отмечены экхимозы, ректальные кровотечения, носовые кровотечения.

При осмотре пациента обращало на себя внимание наличие стигм дизэмбриогенеза, таких как макротия, широко расставленные глаза, а также множественные экхимозы на коже нижних конечностей (рисунок 2).

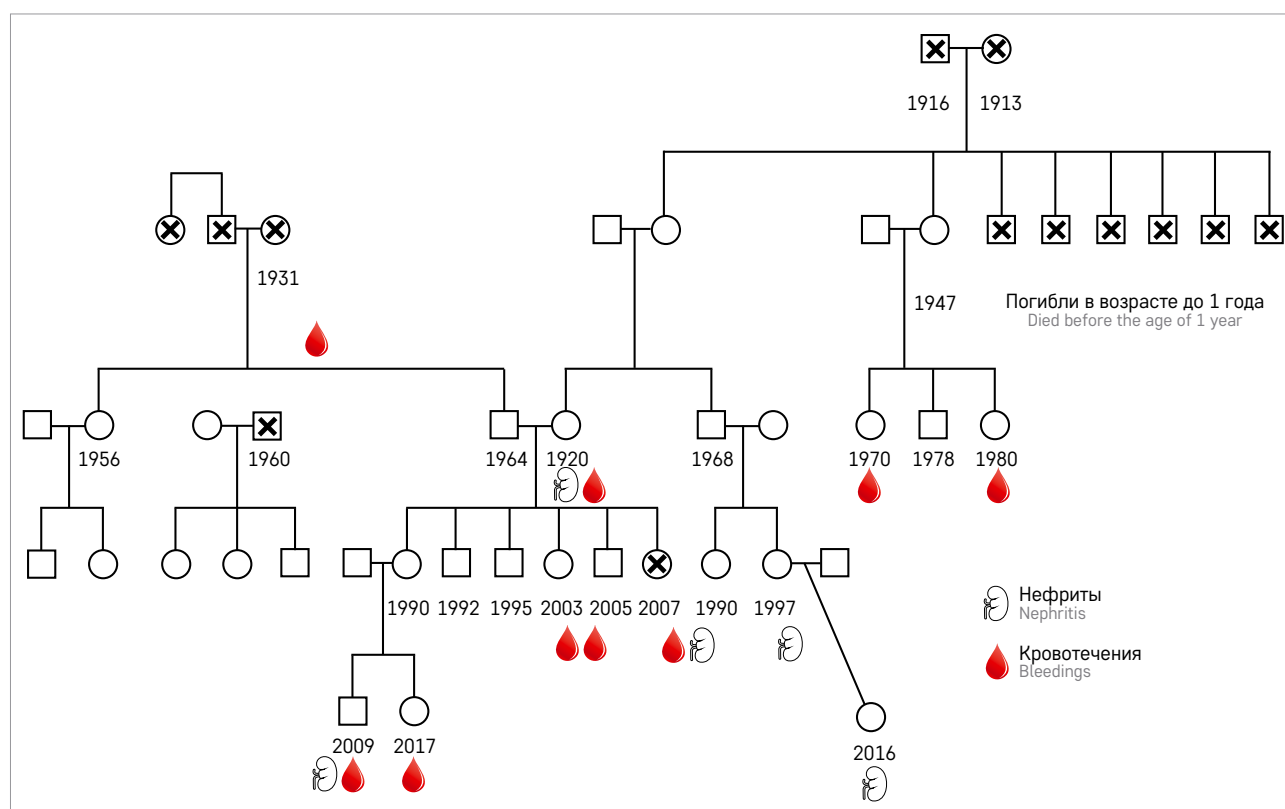
При обследовании в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были получены следующие лабораторные данные: в общем анализе крови у больного: гемоглобин – 115 г/л, эритроциты –  $4,26 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $353 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $5,15 \times 10^9/л$ , в коагулограмме: АЧТВ – 52,6 с (норма 25,1–36,5 с), фибриноген – 2,37 г/л (норма 2–3,93 г/л), протромбин по Квику – 12% (норма 70–120%), протромбиновое время – 65,8 с (норма 9,4–13,7 с), тромбиновое время – 22,9 с (норма 15,8–24,9 с), Международное нормализованное отношение – 5 (норма 0,8–1,2), FII – 12% (норма 79–131%), FIX – 30,4% (норма 65–150%), FV – 85,4% (норма 62–139%), FVII – 4,8% (норма 50–129%), FX – 12,5% (норма 77–131%), FXI – 93,4% (норма 65–150%), FXII – 83,8% (норма 50–150%), агрегация тромбоцитов с ристотетином –

Рисунок 1

Генеалогическое древо семьи больного. Из личного архива П.А. Жаркова

Figure 1

Family tree of patient. From personal files of P.A. Zharkov

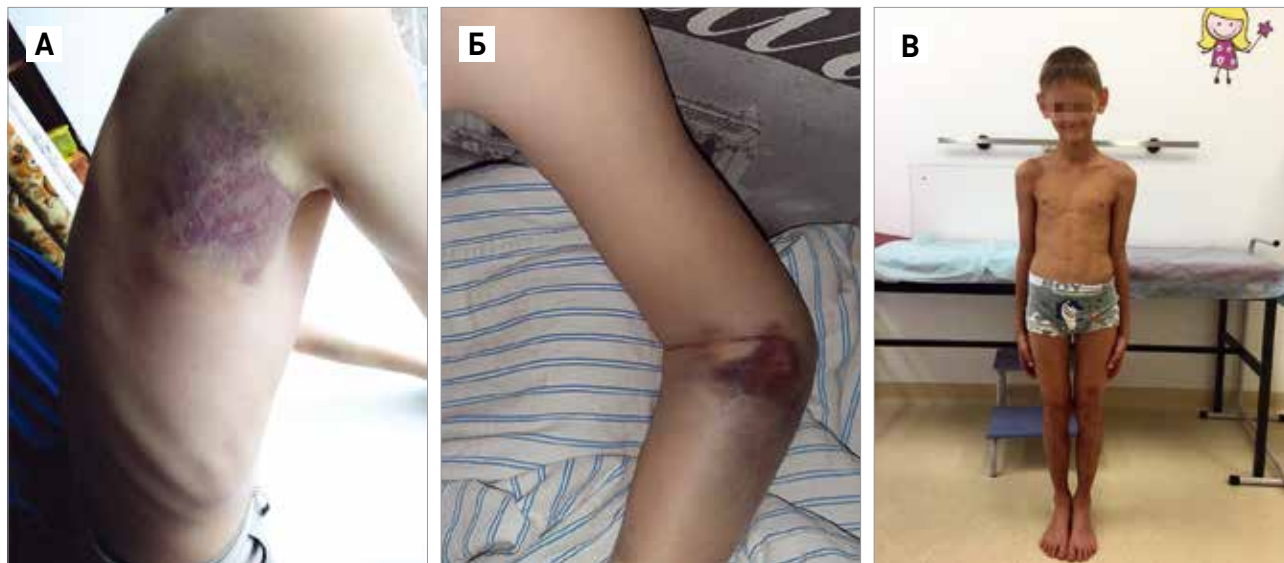


**Рисунок 2**

Геморрагические проявления (А, Б) и внешний вид мальчика (В) с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов. Фото из личного архива П.А. Жаркова

**Figure 2**

Bleeding symptoms (A, B) and general appearance by the boy (B) with congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency Photo from personal files of P.A. Zharkov



78% (норма 55–100%), агрегация тромбоцитов с коллагеном – 81% (норма 50–70%), агрегация тромбоцитов с адреналином – 63% (норма 50–85%), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом – 49% (норма 25–65%), агрегация тромбоцитов с тромбином – 79% (норма 50–100%), агрегация тромбоцитов с низкой концентрацией ристоцетина – 4% (норма 0–10%), активность фактора Виллебранда – 115% (норма 50–150%), антиген фактора Виллебранда – 167% (норма 50–150%). Для исключения приобретенного дефицита витамина К проведена терапия менадионом натрия бисульфитом. После данного курса в повторном анализе не наблюдалось повышение активности дефицитных факторов: FII – 7,9% (норма 79–131%), FIX – 16,6% (норма 65–150%), FV – 75,1% (норма 62–139%), FVII – 1,3% (норма 50–129%), FX – 6,7% (норма 77–131%), FXI – 96,6% (норма 65–150%), FXII – 96,8% (норма 50–150%). По данным биохимического анализа крови, исследования кала на эластазу, ультразвукового исследования брюшной полости – данных за поражение печени получено не было, ребенку был установлен диагноз: комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов. В связи с неэффективностью терапии менадионом натрия бисульфитом в Центре им. Дмитрия Рогачева была собрана врачебная комиссия, на которой принято решение о проведении биологической пробы с утилизацией витамина К<sub>1</sub> (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) – фитоменадион в дозе 10 мг подкожно с последующей оценкой активности факторов через 6, 24 и 48 ч (таблица).

При проведении данной пробы обнаружено повышение активности факторов через 24 ч с быстрой

**Таблица**

Проба с витамином К<sub>1</sub> 10 мг [1]

**Table**

Assay with Vitamin K<sub>1</sub> 10 mg [1]

Параметр Parameter	Через 6 ч After 6 h	Через 24 ч After 24 h	Через 48 ч After 48 h	Референс Reference
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	67,1	21,7	32,6	9,1–12,1
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	17,59	54,38	36,20	77–120
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	5,68	1,86	2,78	0,7–1,3
АЧТВ, с Activated partial thromboplastin time, s	46,5	32,4	34,1	24,3–35
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,75	2,99	2,63	2,0–4,0

утратой ответа уже через 48 ч от момента введения. Пациенту была рекомендована терапия концентратом протромбинового комплекса из расчета 1200 МЕ, внутривенно струйно, 3 введения на эпизод, из расчета 1 эпизод в месяц. Для поиска каузативной мутации была взята кровь для исследования с помощью панели «Патология гемостаза» методом NGS – мутаций не обнаружено. Запланировано дальнейшее генетическое исследование, но оно ограничено мобильностью семьи. В последующем у пациента наблюдались выраженный кожный геморрагический синдром, повторные гемартрозы, обильные носовые кровотечения, эпизоды гематурии. На данный момент пациент получает профилактическую терапию концентратом протромбинового комплекса 3 раза в неделю, на этом фоне количество кровотечений значительно сократилось.

### Клинический случай №2

Девочка, 17 лет, является сестрой первого пациента, впервые обратилась к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2018 г. с жалобами на гематурию и обильные менструации.

Анамнез заболевания: при госпитализации в нефрологический стационар в возрасте 10 лет в плановой коагулограмме было выявлено снижение протромбинового индекса до 21%, удлинение АЧТВ до 69 с. Из проявлений кровоточивости в течение жизни: с момента менархе – обильные менструальные кровотечения, также непостоянная гематурия, в связи с чем наблюдается нефрологом по поводу наследственного нефрита (гематурическая форма).

При обследовании в гематологическом стационаре по месту жительства (2017 г.): непостоянное умеренное удлинение АЧТВ до 40,2 с, Международное нормализованное отношение – 2,52–5,63, протромбиновое время – 28–64 с, фибриноген – в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования брюшной полости, биохимического анализа крови: отклонений не выявлено, за исключением повышения концентрации С-реактивного белка (максимально до цифр 48 мг/л). В связи с тем, что брат данной пациентки наблюдается с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов, девочке проведено обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: АЧТВ – 42,2 с (норма 25,1–36,5 с), протромбиновое время – 37,9 с (норма 9,4–13,7 с), протромбин по Квику – 22% (норма 70–120%), тромбиновое время – 24,8 с (норма 15,8–24,9 с), фибриноген – 2,41 г/л (норма 2–3,93 г/л), активность FVII – 11,4% (норма 50–129%), активность FII – 13% (норма 79–131%), активность FIX 24,2% (норма 65–150%), активность FX 8% (норма 77–131%). С учетом семейного анамнеза (тяжелый комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания у брата) генез заболевания расценен как наследственный. Для поиска каузативной мутации была взята кровь для исследования с помощью панели «Патология гемостаза» методом NGS – мутаций не обнаружено. При развитии выраженных кровотечений пациентке также рекомендована терапия концентратом протромбинового комплекса – тяжесть кровотечений не требовала применения данного концентрата.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере этих 2 клинических случаев была продемонстрирована гетерогенность клинических проявлений геморрагического синдрома при данном дефиците, а также трудоемкая и длительная диагностика. Учитывая крайне редкую встречаемость этого наследственного дефицита, не представляется возможным выделить конкретные симптомы, указы-

вающие на данную патологию. Геморрагический синдром может быть выражен достаточно сильно, как в первом клиническом случае, – оценка по шкале Pediatric Bleeding Questionnaire – 19 баллов, и требовать активной гемостатической терапии концентратом факторов, а может быть менее выраженным, как у сиблинга первого пациента, – оценка по шкале Pediatric Bleeding Questionnaire – 5 баллов, и не требовать профилактической заместительной терапии. С клинической точки зрения одним из признаков, который может помочь заподозрить комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания, является наличие возможных костных аномалий, вызванных синтезом дефектного белка остеокальцина. Очень важным моментом диагностики является исключение заболеваний печени и соответственно приобретенного дефицита витамин К-зависимых факторов. В описанных нами случаях это позволили сделать нормальные показатели биохимического анализа крови пациентов, отсутствие структурных изменений в печени по данным ультразвукового исследования, а также нормальная активность V фактора, который также вырабатывается в печени, но не является витамин К-зависимым. Также в целях верификации диагноза рекомендовано проведение пробы с менандионом натрия бисульфитом и витамином K<sub>1</sub> (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), в нашем случае проба с витамином K<sub>1</sub> была положительная, что позволяет использовать данный препарат в качестве гемостатической терапии. Данный препарат крайне прост в использовании, имеет низкую стоимость и его эффективность доказана многолетним опытом западных стран в качестве профилактики геморрагической болезни новорожденных [12], но он до сих пор не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Препаратом выбора остается концентрат протромбинового комплекса, в который входят все дефицитные факторы: II, VII, IX, X. При его применении нужно учитывать короткий период полужизни VII фактора, составляющий 4–6 ч, что при активном кровотечении может потребовать повторных введений, а также возможной терапии концентратом VII фактора.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для более глубокого понимания таких редких коагулопатий и выработки адекватных подходов к терапии требуются многолетнее наблюдение и международная кооперация в связи с очень низкой встречаемостью и гетерогенностью клинических проявлений. Отдельным аспектом стоит вопрос регистрации на территории Российской Федерации витамина K<sub>1</sub> и его внедрения в рутинную клиническую

практику в качестве профилактики геморрагической болезни всем новорожденным, а также возможность использования при вторичном и наследственном дефиците витамин К-зависимых факторов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

## Литература

1. Napolitano M., Mariani G., Lapcorella M., Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 21. DOI: 10.1186/1750-1172-5-21
2. Soute B., Ulrich M., Watson A., Madison J., Ebberink R., Vermeer C. Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. Thromb Haemost 1992; 68 (5): 521–5.
3. Brenner B., Kuperman A., Watzka M., Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35 (4): 439–46.
4. McMillan C., Roberts H. Congenital combined deficiency of coagulation factors II, VII, IX, and X. Report of a case. N Engl J Med 1966; 274 (23): 1313–5. DOI: 10.1056/NEJM196606092742309
5. Oldenburg J., von Brederlow B., Fregin A., Rost S., Wolz W., Eberl W., et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. Thromb Haemost 2000; 84 (6): 937–41
6. Brenner B., Sa' nchez-Vega B., Wu S.M., Lanir N., Stafford D.W., Solera J. A missense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. Blood 1998; 92 (12): 4554–9.
7. Spronk H., Farah R., Buchanan G., Vermeer C., Soute B. Novel mutation in the gamma-glutamyl carboxylase gene resulting in congenital combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. Blood 2000; 96 (10): 3650–2.
8. Brenner B., Tavori S., Zivelin A., Keller C., Suttie J., Tatarsky I., et al. Hereditary deficiency of all vitamin K-dependent procoagulants and anticoagulants. Br J Haematol 1990; 75 (4): 537–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb07795.x
9. Pauli R., Lian J., Mosher D., Suttie J. 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. Am J Hum Genet 1987; 41 (4): 566–83.
10. Vanakker O., Martin L., Gheduzzi D., Leroy B., Loeys B., Guerci V., et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. J Invest Dermatol 2007; 127 (3): 581–7. DOI: 10.1038/sj.jid.5700610
11. Гобадзе Д.А., Жарков П.А. Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (1): 64–7.
12. Puckett R., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2000(4):CD002776.
13. Wu S., Stafford D., Frazier L., Fu Y., High K., Chu K., et al. Genomic sequence and transcription start site for the human gamma-glutamyl carboxylase. Blood 1997; 89 (11): 4058–62.
14. [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 15.07.2021.
15. Furie B., Furie B. Molecular basis of vitamin K-dependent gammacarboxylation. Blood 1990; 75 (9): 1753–62.
16. Mumford A., Ackroyd S., Alikhan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., et al. BCSH Committee Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014; 167 (3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058