

УДК: 612.12.:57.083.185]-053.3:613.287.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.13ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТРОМБИНОВОГО
КОМПЛЕКСА И PIVKA-II У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ
6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА
ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ**О.Г. Иванько, А.В. Соляник**Запорожский государственный медицинский
университет
(г. Запорожье, Украина)**Резюме****Введение.**

Целью работы было исследование витамин-К-зависимых показателей протромбинового комплекса и содержания маркера дефицита витамина К PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 247 здоровых грудных детей, родившихся на 38-40 неделе гестации естественным путем с оценкой по шкале В. Апгар 7-10 баллов и получавших исключительно грудное вскармливание с момента рождения. Часть из них не получили профилактическую инъекцию филокинона (витамина К1) после рождения. Гематологическим анализатором COAGUCHEC XS (Германия) у 67 детей исследована капиллярная кровь на показатели протромбинового комплекса: протромбиновое время (ПТВ), протромбин по Квику (ПТ) и международное нормированное отношение (МНО). Концентрации PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) в сыворотке венозной крови исследованы у 180 детей.

Результаты. Показатели протромбинового комплекса в высокой степени коррелировали между собой и концентрацией PIVKA-II. У новорожденных ПТВ и ПТ имели тенденцию проявлять свойства гипокоагуляции независимо от того, получили ли они или не получили профилактическую инъекцию витамина К1 в количестве 1 мг сразу же после рождения. У детей в возрасте 1 – 2 и 3 – 6 месяцев жизни ПТВ было существенно удлинено по сравнению с показателями взрослых людей, в то время как показатели ПТ находились на нижних допустимых границах независимо от факта назначения витамина К1. МНО у новорожденных и особенно у детей 1- 2 месяцев жизни характеризовалось значениями явной гипокоагуляции. Наиболее высокие плазменные показатели PIVKA-II - $67,9 \pm 10,8$ Аи/мл при нормальных значениях не выше 40Аи/мл выявлены у новорожденных детей, не получивших профилактику. В противоположность у детей, которые получили профилактическую дозу филокинона, наблюдались практически близкие к нормальным показатели PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Аи/мл. При лечении грудных детей цефалоспоридами 3-го поколения наблюдали лабораторные признаки значимой гипокоагуляции, вполне достаточной для развития поздней геморрагической болезни. Так, ПТ составлял лишь третью часть от нормы, ПТВ удлинилось более, чем в 4 раза, МНО увеличивалось в 2 раза при 2-3-х кратном превышении нормы содержания PIVKA-II, характеризующим дефицит витамина К.

Выводы. Витамин - К - зависимые показатели протромбинового комплекса: МНО, ПТВ, ПТ и PIVKA-II у подавляющего числа детей первого месяца жизни, не получивших профилактическую дозу витамина К после рождения, выявляют состояние гипокоагуляции, которая обусловлена врожденным дефицитом витамина К. У здоровых детей первых месяцев жизни показатели PIVKA-II нормализуются независимо от прецедента получения витамина К после родов. Одновременно МНО и ПТ характеризуются значительной вариабельностью и достигают значения гипокоагуляции, несмотря на витамин К, введенный после рождения. Ко времени становления микробного биоценоза кишечника у ребенка происходит формирование нормальных показателей протромбинового теста и концентрации PIVKA-II. Применение антибиотиков у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание, может вести к возобновлению витамин-К-дефицитного состояния и развитию антибиотикоассоциированных нарушений плазменных факторов коагуляции крови.

Ключевые слова: новорожденные; естественное вскармливание; витамин К; PIVKA-II; протромбиновый комплекс; антибиотики.

Введение

Среди разнообразных реакций адаптации в течение эмбрионального, фетального, неонатального и грудного периодов жизни человека становление эффективной системы свертывания крови остается интенсивно изучаемым аспектом возрастной физиологии [3]. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи становления системы коагуляции и обеспеченности детей витамином К. Известно, что так называемые витамин-К-зависимые прокоагулянтные плазменные белки начинают синтезироваться у человека уже в эмбриональном периоде, но к середине внутриутробного периода их синтез удивительным образом замедляется. Итогом является тот факт, что к моменту рождения ребенок демонстрирует

свойства гипокоагуляции крови. Так, плазменные концентрации факторов свертывания II (протромбина), IX (Кристмаса) и X (Стюарта-Пауэра) у новорожденных ниже по сравнению с взрослыми и составляют всего лишь 30-50% от их показателей. В последующие часы после рождения концентрация этих прокоагулянтов еще более снижается, достигая минимума ко 2-3-му дню жизни [5]. Этот период онтогенеза можно назвать периодом «физиологической коагулопатии», что у части детей может проявиться феноменом геморрагической болезни новорожденных. Замедленное свертывание крови у новорожденных можно объяснить функциональной незрелостью печени, синтезирующей белковые факторы свертывания не в полном объеме и чрезвычайно

низкой обеспеченностью плода и новорожденно-го в естественных условиях витамином К и, соответственно этому, развитием дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания. Возможно таким образом у новорожденного обеспечивается состояние «физиологической гипокоагуляции», противодействующего риску развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и локальных тромбозов, к которым предрасполагают условия родов и раннего послеродового периода [5].

В настоящее время для преодоления дефицита витамина К и профилактики ранней формы геморрагической болезни новорожденных, связанной с дефицитом витамина К (Р-53 МКБ-10), повсеместно рекомендуют однократное парентеральное, реже энтеральное, введение витамина К1 (филоквинона) сразу после рождения, однако эта практика может нарушаться [1]. Хотя рекомендации по экстренной дотации витамина К сразу же после рождения оказались высокоэффективными по снижению летальности детей от кровотечений в неонатальном периоде, они не решают проблемы продолжения существования дефицита в раннем детском возрасте, особенно у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании [2]. Действительно, период элиминации филоквинона, введенного в виде одной инъекции, составляет примерно 7 суток [15], а грудное молоко, как единственный вид пищи новорожденного, содержит очень низкие концентрации фило- и меноквинонов, не способных удовлетворять потребности ребенка [7]. Ситуация может еще более ухудшаться при пищевом рационе кормилиц, лишенным свежих листовых овощей, как источника филоквинона, что не является редкостью для жителей Украины. Молочные смеси для искусственного вскармливания младенцев достаточно витаминизированы, в том числе, витамином К, и, как показала практика, гиповитаминоз К у таких детей не развивается. Обеспеченность младенцев витаминами группы К улучшается с введением продуктов прикорма, который сейчас начинают в возрасте не ранее 6 месяцев [8]. Определенную дотацию меноквинонов младенцы могут получать также в результате становления микробиома кишечника. По достижению возраста 4 недель толстый кишечник заселяют факультативные анаэробные микроорганизмы родов *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae* (например, штаммы *E.Coli*), способные вырабатывать высокоактивные меноквиноны (витамеры К2), которые в отличие от взрослых людей могут с высокой эффективностью всасываться в толстом кишечнике грудных детей [8].

Главным прокоагулянтным белком следует считать протромбин – белок α_2 -глобулиновой фракции, который синтезируется печенью при участии витамина К и постоянно присутствует в плазме, где его концентрация составляет всего 5 - 15 мг/дл. Протромбин является нестабильным белком, который легко распадается, что делает непосредственное количественное определение протромбина в крови затруднительным. В связи с этим в медицинскую практику вошел так называемый протромбиновый тест или протромбиновый комплекс, в котором используются несколько методик оценки

коагуляционных свойств, ассоциированных с протромбином. Недостаток витамина К приводит к резкому снижению выработки протромбина и изменяет показатели протромбинового комплекса.

Исследование протромбина по Квику (ПТ) проводится путем сравнения протромбинового времени пациента с калибровочным графиком протромбинового времени контрольной плазмы в процентах. Тест характеризует образование тромбина – первую фазу плазменного гемостаза и оценивает в первую очередь фактор свертываемости II (протромбин) и фактор VII (Виллебранда), также относящийся к витамин-К-зависимым. Уменьшение ПТ менее 80% имеет место при дефиците или неполноценности факторов протромбинового комплекса VII, X, V, II и характеризуется как состояние гипокоагуляции.

Протромбиновое время (ПТВ) или время формирования тромбинового сгустка измеряется при добавлении в плазму кальция и тромбопластина, характеризует I и II фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина — фактора II). Укорочение ПТВ менее 11 секунд свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания при состоянии гиперкоагуляции (например, при ДВС-синдроме, в последние недели беременности, при приеме пероральных контрацептивов, лечении концентратами факторов протромбинового комплекса и др.). Удлинение ПТВ более 16 секунд встречается при дефиците факторов протромбинового комплекса в случаях назначения антикоагулянтов-антагонистов витамина К (варфарина) или плазмозамещающих растворов [14].

Международное нормализованное отношение (МНО) является производным ПТВ в виде отношения протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы в степени МИЧ (математической корригирующей величины, при помощи которой производится лабораторная стандартизация протромбинового времени). МИЧ специфична для каждой партии реактивов и рассчитывается на основании стандартов ВОЗ для тромбопластина. МНО используется как высокоточный способ интегрального представления результатов исследования протромбинового комплекса и рекомендован комитетом экспертов ВОЗ как стандарт в гематологии [11]. У здоровых людей МНО приближается к 1,0. Начиная со значения 1,3, МНО соответствует состоянию умеренной гипокоагуляции. Превышение величины 6,0 сигнализирует о риске кровотечений.

Как уже упоминалось, витамин К незаменим в синтезе путем γ -карбоксилирования витамин-К-зависимых протеинов, которыми являются плазменные факторы свертывающей-противосвертывающей систем крови. Если карбоксилирования белка-предшественника протромбина не происходит, то образуется субстанция индуцированная отсутствием витамина К – PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence). В настоящее время установлено, что PIVKA-II способен выступать чувствительным показателем дефицита витамина К и может дополнить показатели протромбинового комплекса [10]. Протромбиновый коагуляционный потенциал в

случаях накопления PIVKA-II снижается, развивается склонность к патологической кровоточивости, а сам PIVKA-II проявляет свойства умеренного антикоагулянта [10]. Принято считать [6], что тест PIVKA-II выявляет витамин-К-дефицитное состояние у детей и взрослых при обнаружении плазменных концентраций $> 2\text{нг/мл}$ или 40Ау/мл [9].

Целью работы было исследование витамин-К-зависимых показателей протромбинового комплекса и содержание маркера дефицита витамина К PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 247 детей, примерно поровну мальчики и девочки, родившихся на 38-40 неделе гестации естественным путем без родовых повреждений с оценкой по шкале В.Апгар 7-10 баллов и получавших исключительно грудное вскармливание с момента рождения и до 6 месяцев жизни. Все они на момент рождения были признаны здоровыми. В периоде новорожденности было 160 детей. Из них 64 (40%) ребенка получили для профилактики ранней геморрагической болезни новорожденных (МКБ-10 P-53) инъекцию витамина К [4]. 96 новорожденных по различным причинам, среди которых чаще всего фигурировали отказы родителей из-за опасений травматизации ребенка «лишней» инъекцией, профилактику не получили. Еще 55 детей были обследованы в возрасте от 29 до 60 дней (возраст 1-2 месяца) и 28 детей в возрасте от 61 до 180 дней (3 до 6 месяцев), которые в равном соотношении получили или не получили профилактическую инъекцию витамина К после рождения, вскармливались исключительно материнским молоком и развивались нормально. Наконец, еще 26 детей, составивших когорту больных младенцев, характеризовались аналогичными характеристиками, были в возрасте 1-6 месяцев и исследованы в течение 7 дней после окончания 7-10-ти дневного курса парентерального введения антибиотиков цефалоспоринового ряда, так как находились на лечении в стационаре по поводу пневмонии или острого среднего отита.

С помощью гематологического анализатора COAGUCHEC XS (Германия) и комплектующих его одноразовых тестовых кювет после информированного согласия родителей у 67 детей исследовали капиллярную кровь на традиционные показатели протромбинового комплекса.

Концентрации PIVKA-II в сыворотке венозной крови исследованы у 180 детей. Венозную кровь для лабораторных исследований у детей забирали также после информированного согласия родителей. Каждому исследованию сопутствовала медицинская информация, касающаяся анамнеза жизни, истории родов и истории болезни.

Показатели протромбинового комплекса по данным проведенных нами исследований, равно как и по данным литературных источников [13], в высокой степени коррелировали между собой и концентрацией PIVKA-II. При этом МНО и ПТ коррелировали отрицательно: низкие значения протромбина соответствовали высоким показателям

МНО (рис.2). В свою очередь МНО, ПТВ и PIVKA-II коррелировали положительно (рис. 1,3,4).

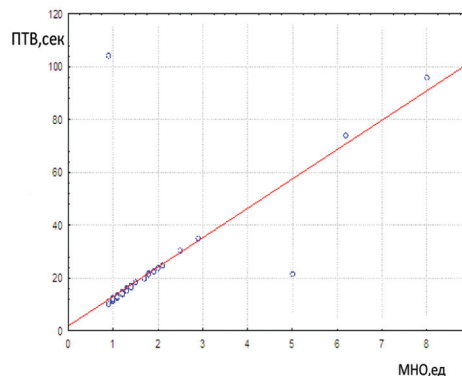


Рис 1. График корреляции МНО и ПТВ ($R = 0,86, p < 0,05$)

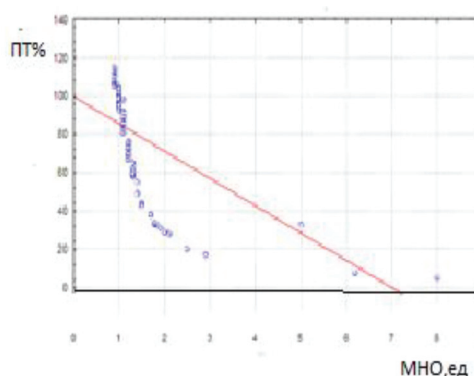


Рис 2. График корреляции МНО и ПТ ($R = - 0,74, p < 0,05$)

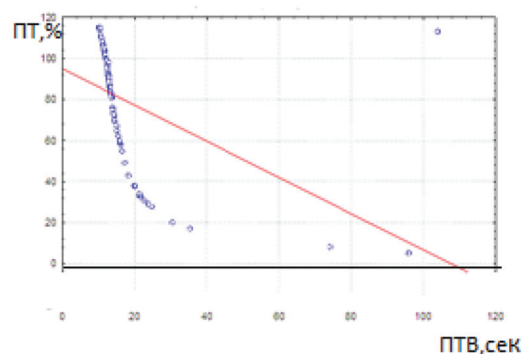


Рис 3. График корреляции ПТ и ПТВ ($R = - 0,60, p < 0,05$)

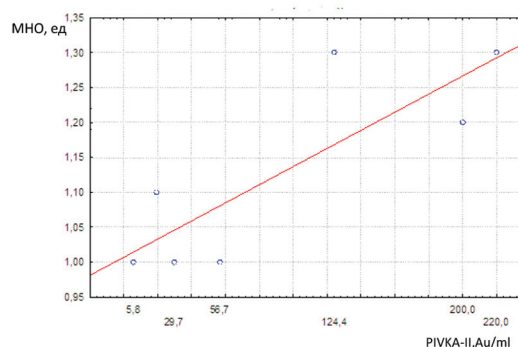


Рис 4. График корреляции МНО и PIVKA-II ($R = 0,75, p = 0,05$)

Исследования реализованы в Областном перинатальном центре г. Запорожья и отделении патологии новорожденных и детей первых месяцев жизни на базе ДГКБ №5. Иммуноферментный анализ для определения PIVKA-II проведен в ЦНИЛ ЗГМУ. Использовали набор ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISAKit (США) и анализатор SirioS производства SEACa/RADIMCompanу (Китай).

Полученный за ограниченный десятью месяцами промежуток времени (2015г.) массив рандомизированных клинико-лабораторных данных позволил сформировать группы детей, группируя их по возрасту и действию важных факторов-предикторов, способных оказать влияние на показатели протромбинового комплекса и концентрации PIVKA-II.

Статистическую обработку лабораторных и клинических данных осуществили с использованием сертифицированных программ Statistika 6 (лицензия №31415426535897).

Результаты и обсуждение

Как показали наблюдения, показатели протромбинового комплекса обладали определенным параллелизмом, что подтверждалось высокой степенью их взаимной корреляции. Однако имелись и отличия вариабельности, что характеризует избранные компоненты протромбинового теста как обладающие определенной самостоятельной информативностью.

У новорожденных ПТВ и ПТ (таблицы 1,2) имели лишь тенденцию проявлять свойства гипокоагуляции независимо от того, получили ли они или не получили профилактическую внутримышечную инъекцию витамина К1 в количестве 1 мг, что составляет 40 суточных доз в этом возрасте. У детей 1 – 2 месяца и 3 – 6 месяцев жизни ПТВ было значительно больше нормы в то время как показатели ПТ находились на нижних допустимых границах независимо от факта назначения витамина К₁.

Таблица 1

Показатель ПТВ (сек.) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

| Группы детей, возраст | Вит. К после рождения | n | M ± m(ед) | CV(%) | P |
|-----------------------|-----------------------|----|---------------------------|-------|--------------|
| 1 – 28 дней | + | 26 | 14,75±1,04 ⁽¹⁾ | 35,9 | (1,2) > 0,1 |
| | - | 11 | 13,43±0,86 ⁽²⁾ | 19,7 | |
| 1 – 2 месяца | - | 20 | 20,9±5,1 ⁽³⁾ | 109,1 | (2,3) = 0,05 |
| 3 – 6 месяцев | - | 6 | 28,8±15,1 ⁽⁴⁾ | 124,1 | (3,4) > 0,1 |

Примечание: ПТВ (сек.) – протромбиновое время в секундах; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Таблица 2

Показатель ПТ(%) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

| Группы детей, возраст | Вит. К после рождения | n | M ± m(ед) | CV(%) | P |
|-----------------------|-----------------------|----|---------------------------|-------|--------------|
| 1 – 28 дней | + | 26 | 80,27±5,36 ⁽¹⁾ | 34,1 | (1,2) > 0,1 |
| | - | 11 | 87,10±6,40 ⁽²⁾ | 24,6 | |
| 1 – 2 месяца | - | 20 | 77,4±7,3 ⁽³⁾ | 42,4 | (2,3) = 0,08 |
| 3 – 6 месяцев | - | 6 | 85,8±9,5 ⁽⁴⁾ | 26,6 | (3,4) > 0,1 |

Примечание: ПТ – протромбин по Квику в процентах; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

На этом фоне МНО (таблица 3) у новорожденных и особенно у детей 1- 2 месяцев жизни характеризовалось значениями явной гипокоагуляции. Обращает на себя внимание высокая вариабельность показателей протромбинового комплекса (коэффициент вариации более 50%), что говорит о статистической разнородности обследованных детей. Очень характерно, что дети в возрасте 3-6 месяцев не имеют столь высокой вариабельности и плазменные показатели коагуляции крови, за исключением ПТВ, характеризуются достаточной стабильностью параметров.

Плазменные концентрации PIVKA-II, как маркера дефицита витамина К в организме человека, некоторым образом объясняют выявленные

различия содержания в крови прокоагулянтных белков и их высокую вариабельность и, в первую очередь, протромбина, требующего для своего синтеза фило- и менокиноны.

Наиболее высокие плазменные показатели PIVKA-II - 67,9 ± 10,8 Au/мл при нормальных значениях не выше 40Au/мл выявлены у новорожденных детей, не получивших профилактику витаминного дефицита сразу же после рождения (таблица 4). Показатель характеризовался чрезвычайно высокой степенью вариабельности (155,9%), что характеризует нестабильность данного биохимического параметра у младенцев этой возрастной группы. В противоположность

у детей, которые получили профилактическую дозу филокинона, наблюдались практически близкие к нормальным показателями PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Au/ml при вариабельности 61,4%. По-

сле достижения возраста 1-2 месяцев показатели «неполноценного» протромбина, синтезирующегося в условиях недостаточности витамина К полностью нормализуются.

Таблица 3

Показатель МНО (ед) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получавших грудное вскармливание

| Группы детей, возраст | Вит. К после рождения | n | M ± m(ед) | CV(%) | P |
|-----------------------|-----------------------|----|--------------------------------|-------|------------------------|
| 1 – 28 дней | + | 26 | $1,23 \pm 0,09$ ⁽¹⁾ | 37,3 | ^(1,2) > 0,1 |
| | - | 11 | $1,14 \pm 0,07$ ⁽²⁾ | 20,2 | |
| 1 – 2 месяца | - | 20 | $1,74 \pm 0,42$ ⁽³⁾ | 108,6 | ^(2,3) = 0,1 |
| 3 – 6 месяцев | - | 6 | $1,1 \pm 0,07$ ⁽⁴⁾ | 15,3 | ^(3,4) > 0,1 |

Примечание: : МНО (ед.) – международное нормированное отношение; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Таблица 4

Показатель PIVKA-II (Au/ml) в зависимости от возраста и получения профилактической инъекции витамина К у детей, получающих грудное вскармливание

| Группы детей, возраст | Вит. К после рождения | n | M ± m(ед) | CV(%) | P |
|-----------------------|-----------------------|----|--------------------------------|-------|-------------------------|
| 1 – 28 дней | + | 27 | $45,7 \pm 5,4$ ⁽¹⁾ | 61,4 | ^(1,2) > 0,06 |
| | - | 96 | $67,9 \pm 10,8$ ⁽²⁾ | 155,9 | |
| 1 – 2 месяца | - | 21 | $24,9 \pm 4,7$ ⁽³⁾ | 86,8 | ^(2,3) = 0,01 |
| 3 – 6 месяцев | - | 10 | $29,4 \pm 6,9$ ⁽⁴⁾ | 74,2 | ^(3,4) > 0,1 |

Примечание: PIVKA-II (Au/ml) – протеин появляющийся в условиях дефицита витамина К, международные единицы; + получили витамин К при рождении, - не получили витамин К; CV – коэффициент вариации

Если высокие показатели PIVKA-II у новорожденных, не получивших согласно всеобщей практике профилактику витамин-К-дефицитной геморрагической болезни, легко объяснимы и совпадают с сообщениями других исследователей, то обсуждения требует высокая вариабельность показателей и тенденция к сохранению скрытой гипокоагуляции, согласно показателям протромбинового комплекса, у детей в возрасте от 30 до 60 дней при восстановлении до нормы содержания PIVKA-II. Необходимо отметить, что младенцы этой возрастной группы продолжали оставаться в зоне высокого риска витамин-К-дефицитного состояния. Однократная профилактическая доза филокинона к этому времени элиминировалась без создания значимого фармакологического депо [8]. По условиям формирования экспериментальных групп все дети находились на исключительном грудном вскармливании, что естественным путём не способно удовлетворять суточные потребности ребенка в витамине К [12], и не получали блюд прикорма и витаминных добавок к пище. Единственным ресурсом получения менакинонов в этих условиях может быть только формирующийся микробный биоценоз толстого кишечника, имеющий микроорганизмы, способные продуцировать менакиноны. Вероятно его становление в возрасте примерно 1 – 2 месяцев, со-

впадающее со временем нормализации PIVKA-II, и отразилось сначала как преодоление витаминного дефицита и только затем – в качестве нормализации показателей протромбинового теста.

Становление микробного биоценоза кишечника у ребенка представляет собой сложный процесс, зависящий от большого числа условий. Одним из важнейших факторов, нарушающих его формирование, является воздействие антибактериальных препаратов, нередко применяющихся в педиатрической практике. Подтверждением того, что показатели витамин-К-зависимых прокоагулянтных белков плазмы крови у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, существенно зависят от факта назначения цефалоспоринов III поколения, служат наши наблюдения, представленные на таблице 5.

Как следует из данных таблицы 5, грудные дети в возрасте 1-6 месяцев после курса антибактериальной терапии имели лабораторные признаки значимой гипокоагуляции, вполне достаточной для развития поздней геморрагической болезни. Так, ПТ составил лишь третью часть от нормы, ПТВ удлинилось более, чем в 4 раза, МНО увеличилось в 2 раза, при 2-3-х кратном превышении нормы содержания PIVKA-II, характеризующим дефицит витамина К.

Таблиця 5

Показатели протромбинового комплекса и PIVKA-II у грудных детей, получивших лечение антибиотиками

| Группы детей, возраст | n | МНО | ПТВ | ПТ | PIVKA-II |
|-----------------------|----|---------------|----------------|--------------|------------------|
| | | (ед) M ± m | (сек) M ± m | (%) M ± m | (Au/ml) M ± m |
| 1 – 2 месяца | 14 | 2,6 ± 0,8 | 52,8±10,1* | 31,1±9,8* | 79,6±33,1* |
| 3 – 6 месяцев | 12 | 1,5± 0,23 | 53,3±16,7 | 18,0±2,7* | 141,5±56,6* |

Примечание: * - $P < 0,01$ – вероятность статистической ошибки при сравнении с аналогичными показателями таблиц 1-4.

Выводы

1. Витамин-К-зависимые показатели протромбинового комплекса: МНО, ПТВ, ПТ и PIVKA-II у подавляющего числа детей, не получивших профилактическую дозу витамина К после рождения, в возрасте от первых суток до 28 дней жизни выявляют состояние гипокоагуляции, которая обусловлена врожденным дефицитом витамина К.

2. В возрасте 1-2 месяцев показатели PIVKA-II у здоровых детей, получающих исключительно грудное молоко, нормализуются. Одновременно МНО и %Q, как показатели протромбинового теста, характеризуются значительной вариабельностью и достигают значения гипокоагуляции, несмотря на полученную дозу витамина К, введенный после рождения.

3. Становление микробного биоциноза способствует установлению нормальных показателей протромбинового теста и концентрации PIVKA-II. Применение антибиотиков у детей первых 6 месяцев жизни, получающих грудное вскармливание, может привести к возобновлению витамин-К-дефицитного состояния и раз-

витию антибиотикоассоциированных нарушений плазменных факторов коагуляции крови.

4. Профилактика витамином К должна проводиться всем детям обязательно после рождения, родители должны быть проинформированы о последствиях своего отказа, а не ссылаться на излишнюю травматизацию и боязнь медикаментозной нагрузки на организм новорожденного.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные позволяют рекомендовать назначение витамина К не только после рождения, но и в грудном возрасте, особенно после курса антибактериальной терапии. Пробиотические препараты, способные продуцировать менакиноны, могут быть перспективными для коррекции антибиотикоассоциированных витамин-К-зависимых изменений коагуляционного потенциала крови у младенцев, получающих исключительно грудное молоко для вскармливания.

Конфликт интересов: авторы не заявляли какого-либо конфликта интересов.

Литература

1. Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України від 04.04.2005 № 152 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [цитовано 2017 Лис 15]. Доступно: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050404_152.html
2. Знаменська ТК, Чуйко ММ. Поєднана профілактика пізньої геморагічної хвороби та рахіту у новонароджених та дітей грудного віку. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 325-2015. Рішення ПК «Педіатрія» Протокол №3 від 29.10.2015 р.
3. Дорофеева ЕИ, Демихов ВГ, Демихова ЕВ, Скобин ВБ, Жаров ИА, Морщакова ЕФ. Особенности гемостаза у новорожденных детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013;1(53):44-47.
4. Красталёва ИМ, Шишко ГА, Севрук ОВ, Тимошина ЛА. Проблемы лечения геморрагической болезни у новорожденных. Медицинские новости. 2014;9(240):60-62.
5. Alarcon P, Werner E, Christensen RD. Neonatal hematology pathogenesis, diagnosis, and Management of Hematologic Problems, 2nd Edition. Cambridge University Press; 2013. 428p.
6. Boos J, Pollmann H, Dominick HC. Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. Pediatr Hematol Oncol. 1989;6(2):113-9.
7. Burke CW. Vitamin K Deficiency Bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care. 2013;27(3):215-21. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.09.010.
8. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. Mol Nutr Food Res. 2014;58(8):1590-600. doi: 10.1002/mnfr.201300683.
9. Chawla D, Deorari AK, Saxena R, Paul VK, Agarwal R, Biswas A, et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics. 2007;44(11):817-22.
10. Dituri F, Buonocore G, Pietravalle A, Naddeo F, Cortesi M, Pasqualetti P, et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(9):1660-3. doi: 10.3109/14767058.2012.657273.
11. Iijima S, Sekii K, Baba T, Ueno D, Ohishi A. Seasonal variation in the international normalized ratio of neonates and its relationship with ambient temperature. BMC Pediatr. 2016;16:97. doi: 10.1186/s12887-016-0639-1.
12. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and vitamin K deficiency bleeding - a mini review. Wien Med Wochenschr. 2008;158(13-14):385-95. doi: 10.1007/s10354-008-0538-7.
13. Teruya M, Soundar E, Hui SR, Eldin K, Adcock D, Teruya J. PIVKA-II correlates with INR but not protein C or protein S concentrations in cord blood among newborns. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(2):139-43. doi: 10.3233/NPM-16915084.
14. Urwyler N, Staub E, Staub LP, Daetwyler K, Fluri S, Sollberger T, et al. Point-of-care prothrombin time testing in paediatric intensive care: an observational study of the ease of use of two devices. Eur J Anaesthesiol. 2012;29(2):75-81.

**ПОКАЗНИКИ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСУ
ТА PIVKA-II У ДІТЕЙ ПЕРШИХ 6 МІСЯЦІВ
ЖИТТЯ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ГРУДНОМУ
ВИГОДОВУВАННІ**

О.Г. Іванько, О. В. Соляник

Запорізький державний медичний університет
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Метою нашого дослідження було вивчення вітамін-К-залежних показників протромбінового комплексу гемостазу і змісту субстанції PIVKA-II, як маркера дефіциту вітаміну К, у дітей, які отримують грудне вигодовування від народження до 6 місяців життя.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 247 грудних дітей, приблизно порівну хлопчики та дівчатка, які народилися на 38-40 тижні гестації природним шляхом без родових ушкоджень з оцінкою за шкалою В. Апгар 7-10 балів і отримували виключно грудне вигодовування з народження і до 6 місяців життя. Всі вони на момент народження були визнані здоровими. За допомогою гематологічного аналізатору COAGUCHEC XS (Німеччина) у 67 дітей досліджено капілярну кров на традиційні показники протромбінового комплексу. Концентрації PIVKA-II в сироватці венозної крові вивчені у 180 малюків.

Результати. Показники протромбінового комплексу у високому ступені корелювали між собою і концентрацією PIVKA - II. У новонароджених протромбіновий час (ПТЧ) і протромбін за Квіком (ПТ) мали лише тенденцію проявляти властивості гіпокоагуляції незалежно від того, отримали вони чи не отримали профілактичну ін'єкцію вітаміну К1 в кількості 1 мг. У дітей у віці 1 - 2 місяців та 3 - 6 місяців життя ПТЧ було значно більше норми, у той час як показники ПТ перебували на нижніх допустимих значеннях незалежно від факту призначення вітаміну К1. На цьому тлі міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у новонароджених і особливо у дітей 1-2 місяців життя характеризувалося значеннями явного гіпокоагуляції. Найбільш високі плазмові показники PIVKA-II - $67,9 \pm 10,8$ Au / мл при нормальних значеннях не вище 40Au / мл виявлено у новонароджених дітей, які не отримали профілактику вітамінного дефіциту відразу ж після народження. Діти, які отримали профілактичну дозу філокінона, характеризувалися практично близькими до нормальних показниками PIVKA-II - $45,7 \pm 5,4$ Au / мл при варіабельності 61,4%. Немовлята у віці 1-6 місяців після курсу антибактеріальної терапії мали лабораторні ознаки значущої гіпокоагуляції, цілком достатньої для розвитку пізньої геморагічної хвороби. Так, ПТ склав лише третю частину від норми, ПТЧ подовжувалось більш, ніж в 4 рази, МНВ збільшувалось в 2 рази, при 2-3-х кратному перевищенні норми вмісту PIVKA-II, що характеризує дефіцит вітаміну К.

Висновки. Вітамін-К-залежні показники протромбінового комплексу: МНВ, ПТЧ, ПТ і PIVKA-II у переважній більшості дітей першого місяця життя, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К, виявляють стан гіпокоагуляції, яка обумовлена вродженим дефіцитом вітаміну К. На 1-2 місяці життя показники PIVKA-II у здорових дітей, які отримують виключно грудне молоко, становлять нормальні значення. Одночасно МНО і ПТВ, як показники протромбінового тесту, характеризуються значною варіабельністю і досягають значення гіпокоагуляції, незважаючи на вітамін К, введений після народження. Становлення мікробного біоценоза сприяє встановленню нормальних показників протромбінового тесту і концентрації PIVKA-II. Застосування антибіотиків у дітей перших 6 місяців життя, які отримують грудне вигодовування, може вестися до відновлення вітамін-К-дефіцитного стану та розвитку антибіотикоасоційованих порушень плазмових факторів коагуляції крові.

Ключові слова: новонароджені; природне вигодовування; вітамін К; PIVKA-II; протромбіновий комплекс; антибіотики.

**THE PROTHROMBIN TEST
AND PIVKA-II IN BREASTFEDINFANTS
AGED THE FIRST
6 MONTHS OF LIFE**

O.G.Ivanko, O.V.Solianik

Zaporizhia State Medical University
(ZaporizhiaUkraine)

Summary

The aim of the research was to study vitamin-K-dependent indices of the prothrombin complex of hemostasis and the content of PIVKA-II substance, as a marker of vitamin K deficiency in children receiving breastfeeding from birth to 6 months of life.

Materials and methods. The study involved 247 children. The main cohort comprised 243 infants, approximately equally boys and girls who were born on the 38-40th week of gestation in a natural way without birth trauma with an assessment by the V. Apgar score of 7-10 points and who received exclusively breastfeeding from the moment of birth and up to 6 months of life. All of them at the time of birth were found healthy. In 67 breastfed infants the capillary blood were examined for prothrombin time (PTT), prothrombin by Quick (PT), international normalized ratio (INR). The concentrations of PIVKA-II in the serum of venous blood were studied in 180 newborn and infants.

Results. The parameters of the prothrombin complex were highly correlated with each other and with the concentration of PIVKA-II. In newborns, PTT and PT had only a tendency to exhibit hypocoagulation properties, whether they received or did not receive a prophylactic intramuscular injection of vitamin K1 in the amount of 1 mg. In children aged 1- 2 mo and 3 to 6 mo, PT was significantly higher than one prone to adults while PT was at the lower acceptable limits regardless of the fact of vitamin K1 administration. Also the INR in neonates and especially in infants 1- 2 mo of life was characterized by values of the obvious hypocoagulation. Abnormal high plasma concentrations of PIVKA-II – $(67,9 \pm 10,8)$ Au / ml were detected in newborns who did not receive preventive dose of vitamin K immediately after birth. In contrast children who have received a prophylactic dose of phyloquinone were almost identical to normal PIVKA-II values 45.7 ± 5.4 Au / ml. Infants aged of 1-6 mo after the course of antibacterial therapy have demonstrated laboratory signs of significant hypocoagulation quite sufficient for the development of late neonatal hemorrhagic disease.

Conclusions. Vitamin-K-dependent parameters of the prothrombin test as a INR, PTT, PT and PIVKA-II in the overwhelming number of children of the first month of life who did not receive a prophylactic dose of vitamin K after birth, reveal hypocoagulation due to congenital vitamin K deficiency. In age of 1-2 months the PIVKA-II in healthy exclusively breastfed children gets normal. Simultaneously INR and PT are characterized by considerable variability and reach the value of hypocoagulation despite the vitamin K administration after the birth. The development of intestinal microbial biocinosis contributes to the establishment of normal prothrombin test and PIVKA-II concentrations. The use of antibiotics in children of the first 6 months of life who receive breastfeeding can lead to the renewal of vitamin-K deficiency and the development of antibiotic-associated disorders of plasma coagulation factors.

Key words: Newborn; Breastfeeding; Antifibrinolytic Agent; Decarboxyprothrombin; Prothrombin Test; Anti-Bacterial Agents.

Контактна інформація:

Іванько Олег Григорович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: вул. Ватутіна 16, м. Запоріжжя, Україна.

Контактний телефон: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Соляник Олександра Вячеславівна - асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: вул. Паркова, буд.8, кв.78, м. Запоріжжя, Україна.

Контактний телефон: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

Контактная информация:

Іванько Олег Григорьевич - д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Запорожского государственного медицинского университета (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: ул. Ватутина 16, г. Киев, Украина.

Контактный телефон: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Соляник Александра Вячеславовна - ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Запорожского государственного медицинского университета (г. Запорожье, Украина)

Контактный адрес: ул. Парковая, д.8, кв.78, г. Запорожье, Украина.

Контактный телефон: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

Contact Information:

Ivanko Oleg – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Zaporizhzhya State Medical University (Zaporizhzhya, Ukraine)

Contact address: Vatutina str., 16, Zaporozhye, Ukraine.

Contact phone: +380679971256

e-mail: iog@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-5911>

Researcher ID Q-3210-2017

Solianik Alexandra - Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Zaporozhye State Medical University (Zaporizhzhya, Ukraine)

Contact address: Park str., 8, ap.78, Zaporozhye, Ukraine.

Contact phone: 0684469372

e-mail: solianik.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Researcher ID P-2731-2017

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© О.Г. Іванько, А.В. Соляник, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© O.G.Ivanko, O.V.Solianik, 2017

Надійшло до редакції 05.09.2017
Підписано до друку 03.12.2017