

Чи перебувають немовлята, яких годують виключно грудним молоком, у стані дефіциту вітаміну К? (До 20-річчя історії питання)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2019;14(Suppl 1):S38-S42. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165517

Резюме. Актуальність. «Are breast-fed infants vitamin K deficient?» — це питання F.R. Greer сформулював у 2001 році в дослідженні, що стало класичним. **Мета:** визначення концентрації субстанції Protein induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) і показників протромбінового комплексу як маркерів прихованого дефіциту вітаміну К у дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування. **Матеріали та методи.** Усього були досліджені 264 дитини віком від моменту народження до 6 місяців, які перебували в задовільному стані й мали незмінні загальні аналізи крові й результати тестів гепатобілярної системи. **Результати.** У ранньому неонатальному періоді 62 (83,8 %) дитини з 74, які не отримали вітамін К, мали показники PIVKA-II більше від норми, що становить 40 ум.од/мл. У 17 (77,3 %) із 22 дітей віком від 8 до 28 днів життя, які не отримали вітамін К після народження, рівень PIVKA-II був у межах норми. Із 31 немовляти, які отримали профілактичний болус вітаміну К, 92 % на першому тижні життя мають показники PIVKA-II у межах норми, у 12 (54,5 %) із 22 дітей віком від 28 до 180 днів, які обстежені після лікування антибіотиками, показники PIVKA-II були вищі від норми. Застосування антибіотиків у дітей було асоційоване з підвищеними концентраціями PIVKA-II, що може свідчити про прихований набутий дефіцит вітаміну К або такий, який поновлюється після народження. Дослідження протромбінового комплексу в цих дітей встановило за медіанами й квартильними оцінками (Ме 25–75) зниження вмісту протромбіну за Квіком до 62 % (18–91 %), подовження протромбінового часу до 18 с (13–22 с) і збільшення міжнародного нормалізованого відношення до 1,4 (1,1–2,6). **Висновки.** Отже, у дітей зазначеної групи виник стан гіпокоагуляції, при збігу інших несприятливих обставин цілком достатній для розвитку пізньої геморагічної хвороби.

Ключові слова: PIVKA-II; природне вигодовування; протромбіновий комплекс; вітамін-К-дефіцитний стан

Вступ

«Are breast-fed infants vitamin K deficient?» — це питання F.R. Greer сформулював у 2001 році в дослідженні, що стало класичним, і ось уже близько 20 років до нього знову й знову повертаються дослідники й практичні лікарі, працюючи з дітьми наймолодшої вікової групи. Дійсно, забезпеченість вітамінами жиророзчинної групи та їх обмін у дітей завжди мали надзвичайно велике значення для розуміння фізіології й патології дитячого віку й традиційно належать до фундаментальних проблем педіатрії, що постійно вивчались і продовжують вивчатися до цього часу як в Україні [1], так і в країнах світу [2–5]. З огляду на те, що найважливішою

причиною вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби доношених новонароджених (P53 за МКХ-10) є недостатність забезпечення плода вітаміном К і залежними від цього плазмовими факторами коагуляції під час внутрішньоутробного розвитку дитини, існує загальносвітова практика профілактичного застосування лікарської форми вітаміну К одразу ж після народження дитини. Ця практика привела на початку 60-х років ХХ сторіччя до зменшення захворюваності на класичну геморагічну хворобу новонароджених (ГрХН) і зниження летальності від неї. Але профілактична вітамінізація одразу ж після народження не вирішує проблеми вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби новонаро-

джених у пізній формі, що продовжує зустрічатися як в Україні [6], так і в усьому світі [7], так само як і порушень білкового обміну (насамперед остеокальцину), залежних від циклу вітаміну К. За нашими даними, лише в ДМБКЛ № 5 м. Запоріжжя за період з 2013 по 2018 рік офіційно зареєстровано 17 хворих із діагнозом ГрХН, що розпочалась після 14-го дня життя дитини.

F.R. Greer (2001), використовуючи методики дослідження плазмових концентрацій Glu-форми протромбіну (некарбоксільованого протромбіну, який з'являється в умовах недостатності вітаміну К, саме тому він визнаний маркером його дефіциту), а також вмісту філохінону (вітаміну K_1) в плазмі й дослідження раціонів жінок, які годують груддю, щодо добового вживання філо- і менахінонів із їжею, встановив декілька важливих фактів. По-перше, пуповинна кров зовсім не містить вітаміну К на противагу значно підвищеним концентраціям Protein induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) у близько 50 % вивчених проб. По-друге, після введення вітаміну K_1 у вигляді ін'єкційного болусу одразу після народження в дітей віком 4 тижні спостерігається нормалізація стану крові за тестом PIVKA-II і концентрацією філохінону. Проте у віці 8 тижнів 4 % немовлят, які отримували виключно природне вигодовування, повертаються до стану субклінічного дефіциту, тому що в них відновлюються позитивні тести на Gla-протромбін і знижується концентрація вітаміну К у крові менше від фізіологічного рівня. По-третє, далі плазмові концентрації вітаміну K_1 залишались низькими щонайменше до віку 6 місяців. Тобто діти, які одержують виключно природне вигодовування, щонайменше до моменту введення прикорму перебувають у стані прихованого дефіциту вітаміну К. Автор пояснює зазначені факти недоотриманням філохінону з грудним молоком, тому що раціони матерів, які годували груддю, були зазвичай дефіцитні за споживанням вітаміну К (65 ± 48 мкг або $0,8-1,3$ мкг/кг на добу при рекомендованій дозі 120 мкг або 1 мг/кг) [8]. За нашими даними, це пояснення може бути прийнятним лише частково. Наші дослідження [9] споживання філо- та менахінонів жінками м. Запоріжжя, проведені на заходах інтерв'ю щодо трьох типових добових раціонів як узимку, так і влітку встановили значно гірші умови забезпечення сучасних українських жінок вітаміном К. Встановлено, що 86 % із 50 випадково обраних жінок вживають лише 34–65 мкг вітаміну К на добу при загальнорекомендованому рівні 120 мкг. Такий стан харчування був пояснений обґрунтованим або частіше необґрунтованим застосуваннями елімінаційних дієт із майже повним виключенням із раціону зелених, насамперед листяних, овочів (городини), огірків і капусти. Водночас парадоксальним чином нами не було виявлено суттєвих зв'язків між рівнем харчової забезпеченості матерів, які годують груддю, і ознаками гіповітамінозу К за даними рівня субстанції PIVKA-II, що спонтанно відновлювався у віці після одного місяця.

Неодноразово обговорювались [10, 11] інші можливі причини повернення частини немовлят до стану порушення циклу вітаміну К унаслідок розладів з боку кишечника, печінки вродженого й набутого генезу, які

перешкоджають засвоєнню вітаміну К. Неодноразово підкреслювалась [12] роль виключно грудного вигодовування дитини, що може сприяти низькому постачанню жиророзчинних вітамінів, і насамперед вітаміну К, унаслідок надзвичайно низької концентрації цього нутрієнту в материнському молоці.

В умовах, що склалися, існують розбіжності щодо профілактичного призначення дітям вітаміну К. Загальносвітовою практикою є призначення вітаміну К усім новонародженим одразу після народження, але існують різні погляди щодо необхідності введення препаратів дітям, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, протягом перших місяців життя до введення прикорму. Пропонується як введення бустерних доз, майже ін'єкційних [13], так і щодобова пероральна вітамінізація [14] на кшталт призначення вітаміну D. Але ще не визначені групи ризику дітей, яким першочергово повинні призначатися ці профілактичні програми для запобігання пізнім геморагічним ускладненням. Такими дітьми можуть бути хворі на тривалі діареї немовлята, особливо якщо вони отримували антибіотики [15]. Механізм розвитку порушень синтезу плазмових факторів коагуляції як білків, залежних від вітаміну К, у відповідь на застосування антибіотиків полягає в припущенні щодо ураження менахінон-продукуючої мікрофлори товстого кишечника (наприклад, *Bacteroides* або *Enterobacteriaceae*) з виникненням набутого дефіциту вітаміну К. Саме тому здається перспективним вивчення ефекту застосування пробіотичних мікроорганізмів, які спроможні не тільки сприяти становленню природної мікробіоти кишечника в немовлят, але й формувати мікробні пули, здатні виробляти ендogenous менахінони [16].

Сучасний розвиток високоефективних лабораторних досліджень створив методологічний базис для дослідження особливостей становлення в ранньому онтогенезі дитини синтезу одного з найважливіших вітамін-К-залежних протеїнів — протромбіну. Поруч із показниками протромбінового комплексу — вміст протромбіну за Квіком, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) коагуляції — можуть бути досліджені прояви майже субклінічного вітамін-К-дефіцитного стану на основі визначення плазмових концентрацій недостатньо карбоксільованого Glu-протромбіну, або PIVKA-II.

Отже, низка невирішених питань щодо проявів причин прихованої недостатності вітаміну К у немовлят, які перебувають на виключно природному вигодовуванні, спонукає до уточнення онтогенетичних особливостей стану циклу вітаміну К у дітей перших місяців життя.

Метою нашого дослідження було визначення концентрації субстанції PIVKA-II і показників протромбінового комплексу як маркерів прихованого дефіциту вітаміну К у дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування.

Матеріали та методи

Усього були досліджені 264 дитини віком від моменту народження до 6 місяців. З них 127 (48,1 %) — дівчинки, 137 (51,9 %) — хлопчики. Критеріями включення до обстеження був стабільно задовільний

клінічний стан, відсутність змін у загальних аналізах крові і/або тестів гепатобіліарної системи. Діти перебували під профілактичним спостереженням в перші дні після пологів або були реконвалесцентами нетяжких гострих респіраторних захворювань або неонатальної жовтяниці. Усі вони одержували з дня народження до моменту досліджень виключно природне вигодовування. У них не спостерігалось грубих вроджених вад розвитку й неврологічних дефіцитів. Умовою виключення дітей із дослідження було штучне вигодовування, тому що сучасні високоадаптовані суміші містять філохінон. Іншими умовами виключення були суттєві вади розвитку, судомний синдром, ураження гепатобіліарної системи, неонатальна жовтяниця з підвищенням прямого білірубіну понад 20 % від загального, діарея, гострі запальні респіраторні захворювання й захворювання породіль, які потребували призначення протисудомних ліків і варфарину.

Серед залучених до дослідження дітей були 144 (88,9 %) дитини неонатального віку, інші 36 немовлят були віком від 29 до 180 діб. Діти, які були обстежені, народилися в строк 38–42 тижні вагітності, здебільшого природним способом. Шляхом кесарева розтину було народжено 18 (10,0 %) дітей. Народжених із оцінкою за Апгар 9 балів на першій хвилині та 10 балів — на п'ятій хвилині було 137 (84,6 %), оцінки 8 і 9 балів відповідно були у 25 (15,4 %) дітей. Усі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Маса 48 (30 %) дітей при народженні становила від 2500 до 2999 г, 54 (33,3 %) — 3000–3499 г, 52 (32 %) — 3500–3999 г, 8 (4,7 %) дітей — 4000–4500 г.

Відповідно до наказу МОЗ України № 152 від 04.04.2005 усім новонародженим України для профілактики геморагічної хвороби новонароджених, пов'язаної з дефіцитом вітаміну К, рекомендовано призначення внутрішньом'язового введення вітаміну К₁ у першу добу після народження. Отримали ін'єкцію вітаміну К₁ (1 мг канавіту) 62 (38,3 %) дитини. Не отримали вітамін К₁ 100 (61,7 %) дітей. Невиконання профілактичного введення вітаміну К₁ пояснювалось необізнаністю батьків щодо доцільності ін'єкції вітаміну К унаслідок недостатнього інформування з боку медичного персоналу. Цікаво, що водночас лише 20 (8,5 %) дітям із 144 новонароджених не було проведено ніяких ін'єкційних втручань (вакцинацій), включно з профілактичним введенням вітаміну К₁, унаслідок відмови батьків. Отже, більшість відмов — 63 (63 %) від ін'єкції вітаміну К₁ були пов'язані не стільки з негативним ставленням батьків до ін'єкції на тлі антивакцинальних настроїв населення, скільки з невпевненістю медичного персоналу, насамперед медичних сестер, які повинні були проводити роз'яснювальну роботу.

Групи дітей, які були виділені за фактом отримання/неотримання вітаміну К₁, не розрізнялись за клінічними характеристиками.

Для визначення концентрації PIVKA-II у сироватці крові використовували набори для імуноферментного аналізу PIVKA-II ELISA Kit (США). Тести виконувалися в НМЛЦ ЗДМУ. Імуноферментні дослідження проводили на аналізаторі SirioS виробництва SEACa/

RADIM Company (Китай). Для визначення показників протромбінового комплексу в капілярній крові використовували пристрій CoaguChek XS (Німеччина), укомплектований оригінальними одноразовими тест-куветами, які містять ліофілізовані реагенти тромбoplastину й пептиди для електрохімічного дослідження.

Математична й статистична обробка результатів дослідження проводилися з використанням ліцензійного програмного пакета Statistica for Windows 6.1 (ліцензія програмного пакета AXXR712D833214FAN5).

Результати

Одержані показники PIVKA-II у 74 дітей раннього неонатального віку (від народження до 7 діб життя), які не отримали вітамін К. Більшість, а саме 62 дитини першого тижня життя (83,8 %), мали показники PIVKA-II, що перевищували встановлені норми (40 ум.од/мл, або 2 нг/мл): значення від 40 до 49 ум.од/мл виявлені в 47 дітей, від 50 до 99 ум.од/мл — у 7 дітей, від 100 ум.од/мл і вище — у 8 дітей. Лише у 12 (16,2 %) дітей концентрації PIVKA-II перебували в межах нормального стану циклу синтезу протромбіну й не перевищували 40 ум.од/мл. Середні показники PIVKA-II у цій віковій групі становили $54,19 \pm 4,32$ ум.од/мл.

У 22 дітей наступної вікової групи (від 8 до 28 діб життя), які з моменту народження перебували на виключно грудному вигодовуванні й не отримали вітамін К після народження, рівень PIVKA-II на противагу новонародженим раннього неонатального віку був вірогідно ($p < 0,05$) нижче, а саме: 17 (77,3 %) дітей мали нормальні показники PIVKA-II, що не перевищували показники прийнятої норми 40 ум.од/мл, і лише в 5 (22,3 %) дітей рівень PIVKA-II був несуттєво вищим від 40 ум.од/мл. Середні показники PIVKA-II становили $30,2 \pm 8,7$ ум.од/мл і були вірогідно нижчими, ніж показники дітей у ранньому неонатальному віці, які не отримали ін'єкцію вітаміну К₁.

Результати, принципово відмінні від наведених вище, одержані в 31 немовляти віком від 1 до 28 діб, які отримали профілактичний болюс вітаміну К₁. Переважна їх більшість (92 %) мали показники PIVKA-II на першому тижні життя в межах фізіологічної норми, а середній показник становив $42,9 \pm 3,3$ ум.од/мл і був нижчим ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник дітей, які вітамін К після народження не отримали. У наступний період життя, з 8-ї до 28-ї доби, концентрація PIVKA-II ще більше знижувалась і становила $35,9 \pm 11,5$ ум.од/мл.

Характеристику циклу вітаміну К за показниками PIVKA-II продовжило дослідження розподілу показників у 25 здорових дітей віком від 30 до 180 днів життя. Серед них переважна більшість, а саме 19 (76 %), мали показники PIVKA-II, що не перевищували показники прийнятої норми 40 ум.од/мл. У 6 (24 %) дітей рівень PIVKA-II був незначно вище від норми. Середні показники PIVKA-II у дітей цієї вікової групи становили $34,6 \pm 8,5$ ум.од/мл.

22 дітей віком від 8 до 180 діб, які перебували в клінічно задовільному стані, але напередодні отримали антибіотики, досліджувались як реконвалесценти після нетяжких гострих респіраторних захворювань за 1

тиждень після закінчення лікування цефтріаксоном у добовій дозі 50–75 мг/кг маси. Встановлено, що показники PIVKA-II у 12 (54,5 %) із них перевищували 40 ум.од/мл, а середній показники PIVKA-II становив $49,3 \pm 8,8$ ум.од/мл. Отже, отримання антибіотиків у дітей було асоційоване з наявністю підвищених концентрацій PIVKA-II, що може свідчити про розвиток прихованого набутого дефіциту вітаміну К або такого, який поновлюється після народження. Водночас дослідження параметрів протромбінового комплексу в цих дітей встановило за медіанними й квартильними оцінками (Ме 25–75) зниження вмісту протромбіну за Квіком до 62 % (18–91 %) при референтних значеннях 80–120 %, подовження протромбінового часу до 18 с (13–22 с) при допустимих значеннях менше від 15 с і збільшення МНВ до 1,4 (1,1–2,6) при допустимих за віком значеннях менше від 1,0. Отже, у дітей зазначеної групи виник стан гіпокоагуляції, при збігу інших несприятливих обставин цілком достатній для розвитку пізньої геморагічної хвороби.

Обговорення

При дослідженні Gla-форми протромбіну в дітей у ранньому періоді новонародженості цілком прогнозуються прояви вродженого дефіциту вітаміну К у 83,8 % новонароджених за умов відмови від профілактичного введення вітаміну К після народження.

Одержані нами дані свідчать: незважаючи на те, що в дітей раннього неонатального віку, які отримали вітамін К, практично з однаковою частотою можуть зустрічатися помірно позитивні й негативні результати тесту PIVKA-II, введення вітаміну K_1 суттєво знижує частоту виявлення PIVKA-II, як маркера вітамінного дефіциту. Це свідчить, що ін'єкція вітаміну K_1 , як і раніше, сприяє корекції уродженого вітамін-К-дефіцитного стану.

Порівняно з раннім неонатальним періодом в пізньому неонатальному періоді ситуація з виявленням Glu-протромбіну дещо змінюється. Отримані дані свідчать, що ін'єкція вітаміну K_1 суттєво не впливає на розподіл позитивних і негативних тестів PIVKA-II у сироватці крові дітей пізнього неонатального періоду й далі, принаймні до віку 6 місяців, за частотою. У цьому контексті слід нагадати, що вітамін K_1 швидко елімінується з організму дитини після 7-го дня життя. Але кількість позитивних і негативних тестів PIVKA-II при значному переважанні фізіологічно нормальних значень Glu-протромбіну по групах виявляється майже однаковою. Отже, забезпечення синтезу протромбіну, як вітамін К-залежного протеїну, залежить від інших джерел постачання вітаміну К. В умовах обмеження ресурсу постачання із грудним молоком можна припустити, що після досягнення немовлятами віку 28 днів постачання вітаміну К є можливим виключно за рахунок становлення діяльності мікрофлори товстого кишечника, спроможної постачати високоактивні менахінони саме в ранньому малюковому віці.

Добре відомо, що природне становлення мікрофлори може бути порушене застосуванням антибіотиків — найбільш впливовим фактором порушення стану мікробіому, а отже, гіпотетично порушення постачання

вітаміну К. Значний вплив антибіотиків підтвердили одержані дані щодо підвищення показників PIVKA-II і навіть розвитку прихованих ознак гіпокоагуляції за рахунок виникнення дефіциту вітамін-К-залежних плазмових факторів коагуляції — протромбіну та МНВ. Тому висловлено припущення, що можливою причиною виявлення позитивних тестів PIVKA-II ($49,3 \pm 8,8$ ум.од/мл) у грудних дітей, які отримували виключно грудне вигодовування, можуть бути саме наслідки застосування антибіотиків. Антибіотики широкого спектра дії можуть суттєво впливати на стан кишково-мікробіоценозу, пригнічуючи вітамін-К синтезуючу функцію й призводити до прихованого вітамін-К-дефіцитного порушення синтезу протромбіну. Тому на відміну від немовлят, які у віці 1 місяць спонтанно відновлюють забезпеченість вітаміном К завдяки встановленню активно функціонуючого мікробіому товстого кишечника, у стані вітамінного дефіциту перебувають діти, які одержали лікування антибіотиками широкого спектра дії. Саме цій категорії дітей потрібно призначати вітамін K_1 із профілактичною метою.

Висновки

1. У 83,8 % новонароджених у ранньому неонатальному періоді при неотриманні профілактичної ін'єкції вітаміну К одразу після народження в крові виявляється підвищення концентрації (52 ± 5 ум.од/мл) некарбоксільованої форми протромбіну (Glu-форма, або PIVKA-II) порівняно з показниками дітей, які цю ін'єкцію одержали ($42,9 \pm 3,3$ ум.од/мл).

2. Незалежно від прецеденту отримання вітаміну К здорові діти, які отримують природне вигодовування, у віці 28 днів парадоксальним чином мають концентрації Glu-протромбіну на рівні, припустимому для старших дітей і дорослих (норма 40 ум.од/мл) — $30,2 \pm 8,7$ ум.од/мл у тих, хто одержував болюс вітаміну К, і $35,9 \pm 11,5$ ум.од/мл у тих, хто від ін'єкції утримався. Ці дані свідчать про остаточне подолання в цьому віці вродженого дефіциту вітаміну К навіть після того, як введений із профілактичною метою вітамін К уже елімінований.

3. Після отримання дітьми віком від 8 до 180 днів життя антибактеріального лікування цефтріаксоном у них підвищується концентрація PIVKA-II ($49,3 \pm 8,8$ ум.од/мл) із одночасним розвитком помірного стану гіпокоагуляції за рахунок дефіциту вітамін К-залежного фактора згортання крові — протромбіну й зниження коагуляційного потенціалу крові за показником МНВ. Саме цих немовлят і слід вважати такими, які перебувають у стані прихованого дефіциту вітаміну К, і тому призначати їм відповідну вітамінізацію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Kvashnina LV. Immunomodulatory properties of vitamin D in children. *Zdorov'e rebenka*. 2013;(50):134-138. doi: 10.22141/2224-0551.7.50.2013.84919. (in Russian).

2. Husain M, Verma M, Jora R, Soni JP, Sharma P. Correlation of serum vitamin D levels in lactating mothers and their infants. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Nov-Dec;22(6):801-805. doi: 10.4103/ijem.IJEM_186_17.
3. Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2019 Feb 11;45(1):e20170431. doi: 10.1590/1806-3713e20170431.
4. Davis RL, Aksornsi A, Papachrisanthou MM. Vitamin D screening variations in children and adolescents: Who should be screened? *J Pediatr Nurs.* 2019 Mar-Apr;45:57-61. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.002.
5. Darling AL, Rayman MP, Steer CD, Golding J, Lanham-New SA, Bath SC. Association between maternal vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr.* 2017 Jun;117(12):1682-1692. doi: 10.1017/S0007114517001398.
6. Markevich VE, Redko EK, Zaitsev IE, Zagorodny NP, Petraschenko VA. Late hemorrhagic disease of the newborn: the problem exists. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013;4(2):5-12. (in Russian).
7. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage in early infancy—renewed importance of vitamin K deficiency. *Pediatr Neurol.* 2014 Jun;50(6):545-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.017.
8. Greer FR. Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:391-5.
9. Solianik AV. The provision of vitamin K to the nursing mothers. *Zdorov'e rebenka.* 2018;13(Suppl 1):30-34. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131175. (in Russian).
10. Miyao M, Abiru H, Ozeki M, et al. Subdural hemorrhage: A unique case involving secondary vitamin K deficiency bleeding due to biliary atresia. *Forensic Sci Int.* 2012 Sep 20;221(1-3):e25-9. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.04.018.
11. Kuvabara A, Tanaka K, Tsugawa N, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):935-42. doi: 10.1007/s00198-008-0764-2.
12. Baranovskii Alu, Kondrashina EA, Nazarenko LI, authors; Baranovskii Alu, editor. *Dietologiya: rukovodstvo [Dietology: a guide]. 3rd ed.* SPb: Piter; 2008. 1024 p. (in Russian).
13. Ministry of Health of Ukraine. Order on April 4, 2005 № 152. On Adoption of the Protocol of Medical Care for a Healthy Newborn Baby. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0152282-05?lang=en>. Accessed: April 4, 2005. (in Ukrainian).
14. Znamenska TK, Chujko MM, Zhdanovych OI. Combined prevention of late hemorrhagic disease and rickets in newborns and infants: Information Sheet on October 29, 2015 № 3. (in Ukrainian).
15. Elalfy MS, Elagouza IA, Ibrahim FA, AbdElmessieh SK, Gadallah M. Intracranial haemorrhage is linked to late onset vitamin K deficiency in infants aged 2-24 weeks. *Acta Paediatr.* 2014 Jun;103(6):e273-6. doi: 10.1111/apa.12598.
16. Byung Yong A. Strain of bacillus amyloliquefaciens having a high vitamin k2 producing ability: Korea patent, Application number PCT/KR2010/007796, Publication number WO/2011/158998 A1. 2011.

Отримано 22.03.2019 ■

Иванько О.Г., Соляник А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Пребывают ли младенцы, которых кормят исключительно грудным молоком, в состоянии дефицита витамина К? (К 20-летию истории вопроса)

Резюме. Актуальность. «Are breast-fed infants vitamin K deficient?» — этот вопрос F.R. Greer сформулировал в 2001 году в исследовании, ставшем классическим. **Цель:** определение концентрации субстанции Protein induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) и протромбинового комплекса как маркеров скрытого дефицита витамина К у детей первых 6 месяцев жизни, получающих исключительно естественное вскармливание. **Материалы и методы.** Всего исследованы 264 ребенка в возрасте от рождения до 6 месяцев, которые находились в удовлетворительном состоянии и не имели изменений в общих анализах крови и результатах тестов гепатобилиарной системы. **Результаты.** В раннем неонатальном периоде 62 (83,8 %) ребенка из 74, не получавших витамин К, имели показатели PIVKA-II больше нормы, составляющей 40 усл.ед./мл. У 17 (77,3 %) из 22 детей в возрасте от 8 до 28 суток жизни, не получавших витамин К после рождения, уровень PIVKA-II был в пределах нормы. Из 31 младенца, которые получили профилактический болюс витамина К₁ на первой

неделе жизни 92 % имеют показатели PIVKA-II в пределах нормы. У 12 (54,5 %) из 22 детей в возрасте от 28 до 180 дней, обследованных после лечения антибиотиками, показатели PIVKA-II были выше нормы. Применение антибиотиков у детей было ассоциировано с повышенными концентрациями PIVKA-II, что может свидетельствовать о скрытом приобретенном дефиците витамина К, или о его возобновлении после рождения. Исследование протромбинового комплекса у этих же детей установило по медианам и квартильным оценкам (Ме 25–75) снижение содержания протромбина по Квику до 62 % (18–91 %), удлинение протромбинового времени до 18 с (13–22 с) и увеличение международного нормализованного отношения до 1,4 (1,1–2,6). **Выводы.** Таким образом, у детей указанной группы возникло состояние гипопокоагуляции, при совпадении других неблагоприятных обстоятельств вполне достаточное для развития поздней геморрагической болезни. **Ключевые слова:** PIVKA-II; грудное вскармливание; протромбиновый комплекс; витамин К-дефицитное состояние

O.G. Ivanko, O.V. Solyanik

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Do exclusively breastfed infants have vitamin K deficiency? On the 20th anniversary of studying the background

Abstract. Background. Are breast-fed infants vitamin K deficient? F.R. Greer raised this question in 2001 in his classic study. The purpose of the study was to determine the concentration of prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) and prothrombin complex indices as latent vitamin K deficiency markers in exclusively breastfed infants (first 6 months of life). **Materials and methods.** A total of 264 children aged 0 to 6 months were examined, they were in a satisfactory state and had unchanged general blood tests and hepatobiliary tests. **Results.** In the early neonatal period, 62 (83.8 %) of 74 children who did not receive vitamin K had PIVKA-II score above 40 mAU/ml. In 17 (77.3 %) of 22 babies aged 8 to 28 days who did not receive vitamin K after birth, PIVKA-II was within normal limits. In 92 % of 31 infants who received prophylactic vitamin K₁ boluses, PIVKA-II was normal in the first week of life, in 12

(54.5 %) of 22 children aged 28 to 180 days who were examined after antibiotic treatment, PIVKA-II is higher than normal. The use of antibiotics in children was associated with elevated concentrations of PIVKA-II, which may indicate a latent acquired vitamin K deficiency or one, which is renewed after birth. The study of the prothrombin complex according to median and quartile estimates (Me, 25–75) in these children established a decrease in prothrombin content by Quick to 62 % (18–91 %), an increase in prothrombin time to 18 s (13–22 s), and an increase in international normalized ratio to 1.4 (1.1–2.6). **Conclusions.** Thus, children of this group developed hypocoagulation that together with other adverse conditions may lead to the development of late hemorrhagic disease.

Keywords: PIVKA-II; breastfeeding; prothrombin complex; vitamin K deficiency