

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОЛЯНИК ОЛЕКСАНДРА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК:616.151.5:613.953.11]-07-085.356:577.161.5]-053.3

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ ПРИХОВАНИХ
ВІТАМІН-К- ДЕФІЦИТНИХ ПОРУШЕНЬ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ
У МАЛЮКІВ, ЯКІ ОДЕРЖУЮТЬ ВИКЛЮЧНО ПРИРОДНЕ
ВИГОДОВУВАННЯ

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 О.В.Соляник

Науковий керівник – **Іванько Олег Григорович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2019

АНОТАЦІЯ

Соляник О.В. Діагностика та корекція прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які одержують виключно природне вигодовування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (22 – Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертація присвячена покращенню діагностики та корекції вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які отримували природне вигодовування. С цією метою комплексно обстежено 244 дитини від народження до 6 місяців життя.

Критеріями включення до обстеження були вік дітей до 6 місяців, виключно природне вигодовування, відсутність змін в загальних аналізах крові, перенесені гострі респіраторні захворювання.

Умовами виключення були вади розвитку, судомний синдром, ураження гепато-біліарної системи, діарея; стани, які можуть впливати на дефіцит вітаміну К (муковісцидоз, целиакія, атрезія жовчовидільних шляхів, холестаза, неспецифічний виразковий коліт, застосування гемодіалізу), лікування мами цитостатиками, протиепілептичними препаратами, варфарином, протизапальними препаратами; а також відмова від участі в дослідженні.

Діти були обстежені у таких медичних закладах: Обласний перинатальний центр м.Запоріжжя – обстежено 90 дітей від народження до 3 діб; Дитяча міська багатопрофільна клінічна лікарня №5 м.Запоріжжя – обстежено 154 дитини у відділенні патології новонароджених-І.

За віком новонароджені I групи (n=161) були розподілені таким чином: Ia підгрупа (n=113) – від народження до 7 діб життя; Ib (n=48) підгрупа – від 8 до 28 діб життя.

Також обстежено 63 (26%) дитини II групи від 29 до 89 діб життя, більшість з яких – 44 (70%), перенесли гострі респіраторні захворювання: гострий ринофарингіт – 8 (13%), гострий середній гнійний отит – 12 (19%), гострий бронхіт – 16 (25%), гостру позалікарняну пневмонію – 8 (13%). З них 38 дітей отримали антибактеріальну терапію (цефтриаксоном внутрішньом'язово 50-75 мг/кг на добу). 25 дітей антибактеріальну терапію не отримали. Усі обстежені діти не мали скарг і змін у загальноклінічних аналізах крові і завершили антибактеріальне лікування.

III група складалась з 20 (8%) дітей від 91 до 180 днів життя, які перенесли гострі респіраторні захворювання: гострий ринофарингіт – 6 (30%), гострий середній гнійний отит – 4 (20%), гострий бронхіт – 8 (40%), гостру позалікарняну пневмонію – 2 (10%). 16 осіб отримали антибактеріальне лікування (цефтриаксоном внутрішньом'язово 50-75 мг/кг на добу). Усі обстежені діти не мали скарг і змін у загальноклінічних аналізах крові і завершили антибактеріальне лікування.

З дітей II та III груп було відокремлено IV групу дітей, які перенесли ГРЗ, кількістю 64 (26%) малюка. З цих дітей 54 (22%) отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном.

Усім дітям проводили загальноклінічні обстеження; у 180 дітей визначили рівень Glu-форми протромбіну (PIVKA-II) шляхом ІФА, у 64 дітей – показники протромбінового комплексу (ПК).

Встановлено, що близько 68 % дітей Ia підгрупи мають високий вміст у крові PIVKA-II – більше 40 Au/ml, що свідчить про вроджений дефіцит вітаміну K. Спостерігалось, що у 49 (71%) дітей з 69 Ia підгрупи, які не отримали вітамін K₁, показник PIVKA-II вище встановленої норми (40 Au/ml). Середні показники PIVKA-II у цій віковій групі становили $56,6 \pm 4,9$ Au/ml. На відміну від вищенаведених даних, у 30 дітей Ia підгрупи, які

отримали вітамін К₁ після народження, більшість показників PIVKA-II не перевищували нормального рівня та становили $39,6 \pm 12,3$ Au/ml.

Виявлено, що у дітей Iб підгрупи концентрація PIVKA-II суттєво знижується і досягає нормального рівня $33,1 \pm 7,8$ Au / ml та не залежить від профілактичного введення вітаміну К.

Встановлено, що призначення антибіотиків дітям IV групи призводить до розвитку набутого вітамін-К-дефіцитного стану. Середні показники PIVKA-II у 23 дітей IV групи, які отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном, становили $52,74 \pm 9,2$ Au/ml, що свідчило про відновлення вітамін-К-дефіцитного порушення синтезу протромбіну.

Було проанкетовано 50 жінок-годувальниць з приводу добового вмісту в їх раціонах вітаміну К. Тільки 14% опитаних жінок регулярно вживають в їжу продукти з високим вмістом вітаміну К, але задовільняють фізіологічні потреби неповністю, вживаючи лише 85,2-99,2 мкг вітаміну К на добу.

При дослідженні показників протромбінового часу (ПТЧ) у 73% дітей I групи, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ після народження, мали значення 12,8 (11,5; 14) с, що перевищували референтне. Це свідчило, що ці діти схильні до суттєвого подовження ПТЧ та формування дефіциту чинників коагуляції.

Розгляд показників ПТЧ у дітей II групи показав, що у 41% вони складають 13,5 (12,2; 16,5) с, що перевищувало референтне значення – 12,3 с. Діти цієї групи мали схильність до подовження ПТЧ. У дітей III групи ПТЧ був найбільш подовженим: 15,8 (13,1; 18,4) с, що відповідало певній схильності до гіпокоагуляції.

Показники протромбіну за Квіком (ПТ) у дітей I групи, які отримали та не отримали вітамін К₁, склали 84 та 92%. Приблизно такі ж самі показники спостерігались у II та III групах дітей (81 та 86% відповідно). Досить низькі були значення 5-х перцентилей, які в 2,5-3 рази поступалися референтним, що свідчило про схильність до формування дефіциту вмісту ПТ в плазмі крові як найважливішого плазматичного фактора згортання крові.

Показники міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) відрізнялись найменшою варіабельністю. В усіх обраних групах, незалежно від віку, стану профілактичного призначення філокінону, вони були однаковими.

У дітей IV групи спостерігались суттєві лабораторні ознаки порушень ПК, цілком достатні для розвитку пізньої геморагічної хвороби, що підтверджувалось збільшенням МНВ до рівня медіани – 1,8 (1,3; 8) од., подовженням ПТЧ – 22 (15,8; 96) с, з одночасним зниженням ПТ до 33 (18; 60) %. Тобто немовлята цієї вікової групи продовжували залишатися в зоні високого ризику розвитку вітамін-К-дефіцитного стану, тому що одноразова профілактична доза філокінону до цього часу була елімінована без створення значущого депо.

Вперше була проведена корекція вітамін-К-дефіцитного порушення синтезу ПТ пробіотичним препаратом *Bacillus clausii* на основі спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T*. Методом фіксованої рандомізації 13 пацієнтам основної групи з підвищеними ($>1,3$) значеннями МНВ внаслідок антибактеріальної терапії цефтриаксоном було призначено пробіотичну терапію препаратом *Bacillus clausii* в дозі 2×10^9 КУО терміном на 10 днів. Ще 13 немовлятам, відповідним першим за віком, показниками МНВ, діагнозом та характером антибактеріальної терапії, пробіотики не призначалися. Вони склали групу порівняння.

Призначення пробіотичного препарату *Bacillus clausii* протягом 10-денної терапії сприяло повній нормалізації вмісту протромбіну за Квіком в 11 з 13 немовлят, тоді як серед хворих групи порівняння таких дітей було лише 3 з 13 (OR=18,33; CI=3,6-447; p=0,003).

Отже, застосування пробіотичного препарату на основі спор *Bacillus clausii* в добовій дозі 2×10^9 КУО протягом 10 діб у дітей перших 6 місяців життя, які перебували на виключно грудному вигодовуванні й отримали антибактеріальне лікування, до відновлення вмісту протромбіну, нормалізації ПТЧ та МНВ, водночас у хворих групи порівняння показники ПК відновилися неповністю.

Наукова новизна. Вперше встановлено, що, незалежно від введення профілактичного болюсу вітаміну К, на момент закінчення періоду новонародженості діти, які знаходяться на природному вигодовуванні, спонтанно долають вроджений дефіцит вітаміну К. Підтверджено, що діти, які отримали лікування антибіотиком широкого спектру дії – цефтриаксоном, мають зміни крові в бік її гіпокоагуляції за даними ПК, а також підвищення концентрація Glu-протромбіну – PIVKA-II, у сироватці крові, що свідчить про розвиток прихованого надбаного антибіотико-асоційованого гіповітамінозу К. Вперше встановлено, що призначення пробіотичних спор *B.Clausii* в кількості 2×10^9 КУО на добу протягом 10 діб дітям, які знаходяться на природному вигодовуванні, приводить до нормалізації змінених на тлі антибіотикотерапії показників ПК, зокрема протромбіну за Квіком. Поглиблені дані про те, що у дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні, отримання або відмова від профілактичного введення вітаміну К після народження змінює показники ПК та PIVKA-II. Вперше шляхом анкетування встановлено стан забезпеченості добових раціонів жінок-годувальниць філокінонами.

Практичне значення. Аргументована необхідність дотримання практики профілактичного введення філокінону одразу після народження. Уточнені і пропонуються для практичного використання показники ПК у новонароджених та дітей перших 6 місяців життя з урахуванням профілактичного введення вітаміну К одразу після народження. Доведено, що показник PIVKA-II у сироватці крові новонароджених та дітей перших 6 місяців життя вище 40 Au/ml є ознакою порушення ПК у бік гіпокоагуляції. Обгрунтована необхідність проведення бесід щодо важливої ролі філокінонів у харчуванні матерів-годувальниць. Жінки, що годують, повинні включати у свій щоденний харчовий раціон темно-зелені листові овочі.

Ключові слова: вітамін-К-дефіцитні порушення, діагностика, лікування протромбін, протромбіновий комплекс.

ABSTRACT

Solyanik O.V. Diagnostics and correction of latent vitamin-K-deficiency disorders of prothrombin synthesis in children breastfed exclusively. – The manuscript.

This thesis is submitted for a degree of a Candidate of Medical Science (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.10 – Pediatrics (222 Medicine). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The defense will take place in specialized academic council D 17.600.02 at Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The thesis refers to the issues of the diagnostics improvement and correction of vitamin K deficiency disorders of prothrombin synthesis in breastfed children. For this purpose, 244 children from birth to 6 months of age were comprehensively examined.

The children were selected for the participation in the research on the following criteria: 0-6 months of age, breastfed exclusively, without abnormalities in general blood tests, acute respiratory diseases in the history. Criteria for delisting were: disorders of development, convulsive syndrome, lesions of the hepatobiliary system, diarrhea, previous therapy of cytostatics, anti-epileptic drugs, warfarin, anti-inflammatory drugs, conditions that may affect vitamin K deficiency (cystic fibrosis, celiac disease, atresia, colitis, hemodialysis), alongside with the refusal to participate in the study.

The examinations of the children were conducted in the following medical facilities: Zaporizhzhia Regional Perinatal Center where 90 children from birth to 3 days of age were examined; Children's Zaporizhzhia City Multidisciplinary Clinical Hospital №5 where 154 children underwent the examination in the Department of Neonatal Pathology-I, renamed into the Department of Infancy.

Based on the age criteria, newborns from I group (n = 161) were distributed as follows: Ia subgroup (n = 113) (70%) – from birth to 7 days of life; Ib subgroup (n = 48) – 8 to 28 days of life.

To this, 63 (26%) of the children 29-89 days of age entered group II. Most of them – 44 (70%), suffered acute respiratory diseases like acute rhinopharyngitis – 8 (13%), acute average purulent otitis – 12 (19%), acute bronchitis – 16 (25%), acute community-acquired pneumonia – 8 (13%). Of them, 38 children received antibacterial therapy (ceftriaxone intramuscularly 50-75 mg / kg per day), whereas 25 children did not receive any antibacterial therapy. All the examined children presented no complaints and no abnormalities were found in general clinical blood tests. They all completed antibacterial treatment.

Group III consisted of 20 (8%) children 91-180 days of age who suffered acute respiratory diseases like acute rhinopharyngitis – 6 (30%), acute average purulent otitis – 4 (20%), acute bronchitis – 8 (40%), acute community-acquired pneumonia – 2 (10%). 16 participants received antibacterial treatment (ceftriaxone intramuscularly 50-75 mg / kg per day). All the examined children presented no complaints and no abnormalities were found in general clinical blood tests. They all completed antibacterial treatment.

Group IV entered the children from groups II and III who suffered acute respiratory viral infections, in total - 64 (26%) of the children. 54 (22%) of these children received antibacterial treatment with ceftriaxone

All the children underwent general clinical examinations. In 180 children, the pro-thrombin Glu-form (PIVKA-II) level was determined by ELISA, and in 64 children, the prothrombin complex (PC) was determined.

It was found that about 68% of children in subgroup Ia had high levels of PIVKA-II blood, more than 40Au / ml. which marks congenital vitamin K deficiency.

It was observed that 49 (71%) of the 69 children from subgroup Ia who did not receive vitamin K₁ demonstrated elevated a PIVKA-II values which were

higher the standard norm (40 Au / ml). The mean PIVKA-II in this age group made $56,6 \pm 4,9$ Au / ml.

In contrast to the above data, in the 30 children from subgroup Ia who received vitamin K₁ after birth, most PIVKA-II values did not exceed the norm. The mean PIVKA-II values made $39,6 \pm 12,3$ Au / ml.

In subgroup Ib, the PIVKA-II concentration was observed to be reduced. It corresponded to the norm of $33,1 \pm 7,8$ Au / ml and appeared to be not related the preventive administration of vitamin K.

Furthermore, it was established that the administration of antibiotics to the children from group IV resulted into the development of the acquired vitamin-K-deficiency condition. The mean PIVKA-II in 23 children from group IV who received antibacterial therapy with ceftriaxone made $52,74 \pm 9,2$ Au / ml which indicated impairment of the restoration of vitamin K deficiency prothrombin synthesis.

50 breastfeeding women were surveyed about the daily content of vitamin K in their diet. Only 14% of the surveyed women regularly consumed food high in vitamin K, yet its consumption at the level of 85,2-99,2 mcg of vitamin K per day did not fully meet their physiological needs.

The study of prothrombin time (PTT) in 73% of children from group I who had not received a preventive dose of vitamin K₁ after birth revealed that it was 12,8 (11,5; 14) sec. more then the reference value. This proved that these children are prone to significant prolongation of PTT and development of hypocoagulation.

Examination of PTT indicators in the children from group II showed that in 41% they were 13,5 (12,2; 16,5) sec., which exceeded the reference value – 12,3 sec. The children in this group had a tendency for prolonged PTT.

In children from group III, PTT appeared to be the most prolonged: 15,8 (13,1; 18,4) sec., which corresponded to a certain tendency to hypocoagulation.

The prothrombin time, as proposed by Quik, (PT) in children from group I who had received and who had not received vitamin K₁ made 84 and 92%, respectively. Approximately the same values were observed in groups II and III

(81 and 86% respectively). The values at 5 percentiles were 2,5–3 times lower than the reference ones. This indicated a tendency towards the development of the deficiency of PT in the blood plasma which is considered to be the most important factor of plasma coagulation.

The difference between the international normalized ratio (INR) values and PC parameters were the least. In all selected groups, regardless of age, the prophylactic status of phyloquinone was the same.

In group IV, significant laboratory abnormalities of PC were observed which may influence sufficiently the development of late hemorrhagic disease. The increase in INR to a median level of 1,8 (1,3; 8) units, prolongation of PTT – 22 (15,8; 96) sec., with a simultaneous decrease in PT to 33 (18; 60)% proved the prognosis. That is, infants of this age group stayed in the high-risk zone for the development of a vitamin K deficiency condition, as a single preventive dose of phylloquinone had so far been eliminated did not result into the creation a significant depot.

For the first time, the correction of vitamin K deficiency disorder of PT synthesis by the probiotic preparation *Bacillus clausii* was carried out on the basis of spores of strains of microorganisms *C*, *NC* and *T*.

During a fixed randomized trial, 13 patients from the main group with elevated INR values ($>1,3$) resulted from antibacterial ceftriaxone therapy were administered probiotic therapy with *Bacillus clausii* at a dose of 2×10^9 CFU for 10 days. Other 13 younger infants were not administered probiotics due to their INR values, diagnosis, and course of the previous antibacterial therapy. They entered a comparison group.

The administration of the probiotic drug *Bacillus clausii* during the 10-day therapy contributed to the complete normalization of PT in 11 of the 13 infants. However, in the the comparison group the results of only 3 of the 13 children (OR = 18,33; CI = 3,6-447; $p = 0,003$) returned to the norm.

Therefore, a 10-day-administration of a probiotic based on *Bacillus clausii* spores daily in a dose of 2×10^9 CFU to the children of the first 6 months of age

who were exclusively breastfed and received antibacterial treatment resulted into the restoration of prothrombin values, normalization of PTT, and INR, where as PC values in the comparison group restored partially.

Scientific novelty. For the first time, it has been found that regardless of the introduction of a preventive bolus of vitamin K to infants who are naturally breastfed. they eventually overcome congenital vitamin K deficiency at the end of the neonatal period. It has been confirmed that children who had received broad-spectrum antibiotics therapy like ceftriaxone developed abnormal changes in the blood detected by the PC, i.e. they developed the increased concentration of Glu-prothrombin – PIVKA-II, in the serum, which indicates the development of latent antibiotic-associated hypovitaminosis K. Moreover, it has been demonstrated that a 10-day-administration of probiotic spores *B.Clausii* a number 2×10^2 CFU daily to breastfed children leads to the normalization of the abnormalities caused by antibiotic therapy, particularly for PT. The investigation suggests that preventive introduction of vitamin K or refusal from prophylaxis affects the PC and PIVKA-II values in 0-6 months of age breastfed children. For the first time, the questionnaire was applied to assess the content of phylloquinone in daily rations of breastfeeding mothers.

Practical meaningfulness. Preventive administration of phyloquinone immediately after birth was proved. PC values in newborns and 0-6 months of age children have been estimated and offered for practical use, provided immediate after birth preventive administration of vitamin K.

The values of PIVKA-II in the serum above 40 Au / ml were demonstrated to be a sign of PC impairment associated with hypocoagulation in 0-6 months of age children.

The importance of popularization activities aiming to explain the significance of phylloquinones in the nutrition of breastfeeding mothers is justified. Breastfeeding women should include dark green vegetables in their daily diet.

Key words: vitamin-K-deficiency disorders, diagnosis, treatment of prothrombin, prothrombin complex.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К рационов матерей-кормилиц. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. С. 30–34.

2. Ivanko O. G., Solianik O. V. Antibiotic associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with *B. clausii* in breastfeed infants. *Запорож. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 384–387. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

3. Іванько О. Г., Соляник А. В. Показатели протромбинового комплекса и PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. *Неонатология, хирургия, та перинатальна медицина*. 2017. Т. 7, № 4 (26). С. 72–79. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

4. Іванько О. Г., Соляник О. В., Пашенко И. В. PIVKA-II в онтогенезе становлення синтеза протромбина у дітей первых месяцев жизни. *Патология*. 2017. Т. 14, № 3 (41). С. 276–281. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

5. Іванько О. Г., Соляник А. В. PIVKA-II как показатель дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни, получающих исключительно грудное вскармливание. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 95–99. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Іванько О. Г., Соляник О. В. Особливості синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування. Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. (18-25 квіт., 30 трав. 2018 р., м.

Запоріжжя). Запоріжжя, 2018. С. 56. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

7. Соляник А. В., Иванько О. Г., Предупреждение коагулопатии и диареи, ассоциированных с применением антибиотиков с помощью *BACILLUS CLAUSII* у грудных детей, находящихся на естественном вскармливании. Ліки - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 2018. Т. 2. С. 269–270. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

8. Соляник О. В. Определение протромбин-зависимых показателей коагуляции у детей первых 6 месяцев жизни. Проблемы сьогодення в педіатрії : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (9 лют. 2017 р., м. Харків). Харків, 2017. С. 62–63.

9. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К женщин-кормилиц с применением «витаминого калькулятора». Сучасні проблеми педіатричної дієтології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20 квіт. 2017 р., м. Чернівці). Чернівці, 2017. С. 92.

10. Соляник А. В. Состояние гипокоагуляции крови детей, находящихся на грудном вскармливании, по данным исследования МНО и PIVKA-II. Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (11-12 трав. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 114–115.

11. Соляник А. В. Исследование протромбинзависимых показателей коагуляции у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Проблемы биологии и медицины. 2017. № 2.1 : материалы 71 науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины-2017» (18-19 мая 2017 г., г. Самарканд). С. 321–322.

12.Иванько О. Г., Соляник А. В. Антибиотикоассоциированные нарушения синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. Т. 11, № 3 : матеріали XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2017 р., м. Київ). С. 24. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

13.Соляник А. В. Определение показателей протромбинового теста у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (1 листоп. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 97–98.

14.Соляник А. В., Иванько О. Г. Профилактика дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни, получающих грудное вскармливание. Лікі - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (8 квіт. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 192. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

15.Соляник О. В., Иванько О. Г. Парадоксы щодо забезпеченості вітаміном К дітей перших місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю (18 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 155–156. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

16.Соляник А. В. Определение международного нормализованного отношения у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали наук.-практ.

конф. молодих вчених з міжнар. участю (16 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 61–62.

17. Соляник А. В. Определение PIVKA-II у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Сучасні аспекти медицини і фармації-2016 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (12-13 трав. 2016 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2016. С. 201.

18. Соляник А. В., Иванько О. Г. Пути совершенствования диагностики и коррекции витамин К-дефицита у детей получающих грудное вскармливание. Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. 2015. Т. 8, № 1 : матеріали XI конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7-8 жовт. 2015 р., м. Київ). С. 38. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

19. Соляник А. В. Диагностика и коррекция витамин - К дефицита у детей на грудном вскармливании. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, присвяч. 210-й річниці Харківського нац. мед. ун-ту (20 бер. 2015 р., м. Харків). Харків, 2015. С. 166–167.

20. Необходимость изучения обеспеченности витамином К детей первых месяцев жизни / А. В. Соляник, О. Г. Иванько, А. С. Круть, Е. А. Радутная. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, з нагоди 30-річчя заснування кафедри педіатрії №2 та 75-річчя завідувача кафедри педіатрії №2, заслуженого лікаря України, д.мед.н., професора Ю.В. Одинця (21 бер. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 241–242. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовку тез до друку).*

21. Соляник А. В. Актуальность определения витамина К у детей первых месяцев жизни. Інновації в медицині : тези доп. 83-ої наук.-практ. конф.

студентів і молодих вчених із міжнар. участю (27-28 бер. 2014 р., м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2014. С. 136.

22. Соляник А. В. Диагностика дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни путем обнаружения PIVKA-II. Сучасні аспекти медицини і фармації-2014 : тези доп. 74 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (15-16 трав. 2014 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2014. С. 138.

23. Іванько О. Г., Соляник А. В. К вопросу о профилактическом применении витамина К у новорожденных. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 трав. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 39. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовку тез до друку).*

24. Соляник А. В., Іванько О. Г. Актуальность изучения обеспеченности детей первых месяцев жизни витамином К. Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук-2013: тези доп. II регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених (21 груд. 2013р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2013. С. 97–98. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

25. Соляник А. В., Іванько О. Г. Современные представления о роли витамина К в физиологии и патологии детей. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії.* 2014. Т. 14, № 3 (47). С. 318–324. *(Здобувачеві належить ідея статті, проведено пошук та аналіз літератури, написання статті та оформлення її до друку).*

26. Пат. на корисну модель 119855 Україна, МПК (2017.01) А61К 35/742 (2015.01) А61Р 7/00. Спосіб профілактики геморагічної хвороби новонароджених / О. Г. Іванько, О. В. Соляник ; заявник і патентовласник

Запорізький держ. мед. ун-т. № u2017 04125; заявл. 25.04.17; опубл. 10.10.17, Бюл. № 19. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлення заявки).*

27. Іванько О. Г., Соляник О. В. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою пробіотику *Bacillus clausii* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні: інформ. лист. К., 2018. 3 с. (Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 080-2018. Вип. 5, Педіатрія). *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовка до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	21
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про вітамін-К-дефіцитні порушення синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя	28
1.1 Загальна характеристика вітаміну К, його вміст в грудному молоці та його метаболізм	30
1.2 Вітамін К-залежні фактори коагуляції	35
1.3 Інші фізіологічні властивості вітаміну К	38
1.4 Стани, які сприяють виникненню дефіциту вітаміну К і порушенню синтезу протромбіну	40
1.5 Лабораторна діагностика та профілактика вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну	44
Розділ 2 Клінічна характеристика обстежених дітей	52
2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей	52
2.2 Методи дослідження	71
2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів	73
Розділ 3 Показники Glu-форми протромбіну (PIVKA-II) у сироватці крові залежно від віку дитини та станів, які можуть викликати порушення синтезу протромбіну	74
3.1 Показники PIVKA-II у дітей перших шести місяців життя та чинники, які на них впливають	74
3.2 Вплив екзогенного введення вітаміну К на PIVKA-II у дітей неонатального періоду	78
3.3 Дослідження станів, які можуть впливати на синтез Glu-форм протромбіну у дітей перших шести місяців життя	85
3.4 Становлення мікробіому товстого кишківника та призначення антибіотиків як чинників, які впливають на	

карбоксилування протромбіну	86
3.5 Забезпеченість вітаміном К дієти матерів-годувальниць за даними анкетування	88
Розділ 4 Вітамін-К-залежні показники протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування	94
4.1 Показники протромбінового комплексу немовлят в залежності від віку	96
4.2 Показники протромбінового комплексу у немовлят, які отримали лікування антибіотиками	101
Розділ 5 Корекція антибіотико-асоційованих порушень синтезу протромбіну пробіотичним препаратом <i>Bacillus Clausii</i> на основі спор штамів C, NC, T	103
5.1 Корекція вітамін-К-залежних порушень синтезу протромбіну пробіотичним препаратом спор <i>Bacillus clausii</i>	103
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	108
Висновки	127
Практичні рекомендації	129
Список використаних джерел	130
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	147
Додаток Б Апробація результатів дисертації	153
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації	154
Додаток Г Алгоритм щоденного харчування матерів-годувальниць, який збагачений продуктами з вітаміном К	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ВКДК	– вітамін-К-дефіцитна кровотеча
ВЧК	– внутрішньочерепний крововилив
ГРВЗ	– гострі респіраторні вірусні захворювання
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції
ГрХН	– геморагічна хвороба новонародженого
МІЧ	– міжнародний індекс чутливості
МНВ	– міжнародне нормоване відношення
ОС	– остеокальцин
ПГрХН	– пізня геморагічна хвороба новонародженого
ПК	– протромбіновий комплекс
ПТ	– протромбін за Квіком
ПТІ	– протромбіновий індекс
ПТЧ	– протромбіновий час
CV	– коефіцієнт варіації
Glu-протромбін	– недокарбоксілований протромбін
PIVKA -II	– протеїн, виникаючий при недостатності вітаміну К

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Забезпеченість та обмін вітамінів у дитини завжди мали надзвичайно велике значення і традиційно належать до фундаментальних проблем педіатрії, які постійно вивчаються як в Україні (Квашніна Л.В., 2013; Похилько В.І. та співавт., 2016), так і в країнах усього світу (Husain M., 2018; Peçanha M.B., 2019; Davis R.L., 2017; Darling A.L., 2017). На відміну від інших жиророзчинних вітамінів вивченню циклу вітаміну К приділено менше уваги, але синтез плазмових факторів згортання крові безпосередньо залежить від забезпеченості організму немовляти саме цим вітаміном (Phillippi J., 2016). Дефіцит вітаміну К за наявності несприятливих обставин може призвести до геморагічної хвороби новонароджених (ГрХН), рівень смертності від якої досягає 1,7%, але більш значну частину становлять діти з помірними і навіть прихованими ознаками коагулопатії (Eden R. E., 2019). Дефіциту вітаміну К може сприяти виключно природне вигодовування. У дітей перших місяців життя кишкова мікрофлора перебуває в процесі становлення та має досі невизначену роль в забезпеченні організму немовляти менакінонами. Кишкова мікрофлора може легко порушуватися внаслідок лікування антибіотиками (Овчаренко Л.С. та співавт., 2013). Найважливіша причина геморагічної хвороби доношених новонароджених полягає в недостатності забезпечення немовлят вітаміном К і плазмовими факторами коагуляції.

Геморагічна хвороба новонароджених, яка асоційована з дефіцитом вітаміну К, спостерігається у немовлят віком від 1 до 6 місяців життя і характеризується надзвичайно високим рівнем смертності, переважно внаслідок внутрішньочерепних кровотеч (Volpe J. J., 2014). Неодноразово підкреслювалась (Барановський А.Ю., 2012) роль виключно природного вигодовування дитини, яке може сприяти дефіциту жиророзчинних вітамінів, насамперед вітаміну К, внаслідок низької концентрації цього нутрієнту у

материнському молоці (Erick M., 2018; Prell C., 2016). Стан забезпеченості жиророзчинними вітамінами породіль та жінок, що годують грудьми, не вивчався.

Хоча загальносвітовою практикою є призначення вітаміну К всім дітям одразу після народження, але існують інші точки зору. Тому пропонується як введення ін'єкційних доз, так і щодобова оральна вітамінізація (Знаменська Т.К., 2015) дітям до трьох місяців життя, що знаходяться на природному вигодовуванні. Припускається, що механізм розвитку порушень синтезу плазмових факторів коагуляції як білків, залежних від вітаміну К, у відповідь на застосування антибіотиків полягає в ураженні менакінон-складової мікрофлори кишківника з виникненням надбаного дефіциту вітаміну К. Саме тому перспективним є вивчення ефекту застосування пробіотичних мікроорганізмів, які спроможні не тільки сприяти становленню природної мікробіоти кишківника у немовлят, але й формувати мікробні пули, які здатні виробляти ендогенні менакінони (Yong A. B., 2012).

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. Водночас з показниками протромбінового комплексу (ПК) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) можуть бути дослідженими прояви субклінічного вітамін-К-дефіцитного стану на засадах визначення сироваткових концентрацій «недостатньо карбоксильованого (Glu-) протромбіну», або PIVKA-II.

Таким чином, сучасні наукові дані обґрунтовують актуальність вивчення прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету «Умови, що впливають на забезпеченість дітей перших місяців

життя вітаміном К, та шляхи їх корекції» (№0115U003872 державної реєстрації). Автором проведено відбір, анкетування та обстеження дітей перших шести місяців життя, які знаходяться виключно на природному вигодовуванні.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та корекція прихованого вітамін-К-дефіцитного стану у дітей перших місяців життя, які знаходяться на грудному вигодовуванні, шляхом дослідження рівня PIVKA-II, показників протромбінового комплексу та призначення пробіотичного препарату *Bacillus clausii*.

Задачі дослідження

1. Дослідити вміст PIVKA-II у сироватці крові доношених новонароджених і дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування, в залежності від болюсу філокінону після народження.

2. Визначити вміст у капілярній крові протромбіну, протромбінового часу та МНВ у доношених новонароджених і дітей перших 6 місяців в залежності від призначення філокінону.

3. Встановити вміст PIVKA-II у сироватці крові та протромбінового комплексу в капілярній крові у дітей перших 6 місяців життя, які отримували виключно природне вигодовування та антибактеріальну терапію.

4. Провести оцінку динаміки показників протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які одержали пробіотичний препарат *Bacillus Clausii* після антибактеріального лікування.

5. На підставі отриманих даних анкетування матерів-годувальниць вивчити стан забезпеченості добових раціонів харчування філокінонами.

Об'єкт дослідження: вітамін-К-дефіцитний стан у доношених новонароджених та дітей перших 6 місяців життя.

Предмет дослідження: вміст вітамін-К-залежного протеїну (PIVKA-II) та показники протромбінового комплексу: протромбіновий час (ПТЧ), протромбін за Квіком (ПТ), МНВ в залежності від дотації вітаміну К.

Методи дослідження: визначення PIVKA-II шляхом імуноферментного аналізу, дослідження показників протромбінового комплексу при використанні гематологічного аналізатора COAGUCHEK XS, анкетування матерів-годувальниць з розрахунком добового споживання філо- та менокінонів, статистичний аналіз з використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше встановлено, що незалежно від введення профілактичного болюсу вітаміну К на момент закінчення періоду новонародженості діти, які знаходяться на природному вигодовуванні, спонтанно долають вроджений дефіцит вітаміну К. Підтверджено, що діти, які отримали лікування антибіотиком широкого спектру дії – цефтриаксоном, мають зміни крові в бік її гіпокоагуляції за даними протромбінового комплексу (ПК), а також підвищення концентрації Glu-протромбіну – PIVKA-II у сироватці крові, що свідчить про розвиток прихованого надбаного антибіотико-асоційованого гіповітамінозу К. Вперше встановлено, що призначення пробіотичних спор *B.Clausii* в кількості 2×10^9 КУО на добу протягом 10 діб дітям, які знаходяться на природному вигодовуванні, приводить до нормалізації змінених на тлі антибіотикотерапії показників ПК, зокрема протромбіну за Квіком. Поглиблені дані про те, що у дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні, отримання або відмова від профілактичного введення вітаміну К після народження змінює показники ПК та PIVKA-II. Вперше шляхом анкетування встановлено стан недостатньої забезпеченості добових раціонів філохінонами переважної більшості (86%) жінок-годувальниць.

Практичне значення одержаних результатів

Аргументовано необхідність дотримання практики профілактичного введення філокінону одразу після народження. Запропоновано з метою виявлення порушень у системі коагуляції у доношених немовлят від 1 до 6 місяців життя, які перебувають на виключно природному вигодовуванні,

визначати показники протромбінового тесту (ПТ за Квіком, ПТЧ, МНВ), а також рівень PIVKA-II. Запропоновано рекомендації стосовно щоденного харчування жінок-годувальниць з включенням до нього темно-зелених листових овочів з метою усунення аліментарного дефіциту вітаміну К. Розроблено і впроваджено в клінічну практику медичних закладів спосіб попередження коагулопатії дітей раннього віку, асоційованої із застосуванням антибіотиків, за допомогою спор пробіотичного мікроорганізму *Bacillus clausii*, що мають властивості відновлювати вміст протромбіну в плазмі (інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я №80-2018). Отримано патент України на корисну модель №119855 «Спосіб профілактики геморагічної хвороби новонароджених».

Основні положення та одержані результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність медичних установ: КЗ «ДМДКЛ №2 ДМР» м. Дніпро, КУ «Запорізька міська багатoproфільна дитяча лікарня №5» м. Запоріжжя, КЗ «Більмацька центральна районна лікарня» Більмацької районної ради Запорізької області, КЗ «Комиш-Зорянський ЦПМСД» Комиш-Зорянської селищної ради Більмацького району Запорізької області, Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матери та дитини», а також в навчальний процес кафедри педіатрії №1 Одеського національного медичного університету, кафедри педіатрії №1 НМАПО ім.П.Л. Щупика, кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім.П.Л. Щупика, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольца.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Дисертантом самостійно проведено патентний і літературний пошук та узагальнення його даних для визначення напрямку дослідження, сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення. Здобувач виконала дослідження капілярної крові на коагулометрі, проводила анкетування матерів-годувальниць, брала участь у проведенні імуноферментного аналізу для визначення PIVKA-II. Автором були оброблені

отримані у ході роботи дані, виконаний статистичний аналіз та узагальнення результатів, сформульовані висновки і практичні рекомендації, написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові праці. У публікаціях дисертантом ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися та доповідалися на міжрегіональній науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією” (м. Харків, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю “Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016” (м. Запоріжжя, 2016); XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання, м. Дніпропетровськ, 2015); XIX Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання педіатрії” (Сідельниковські читання, м. Полтава, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини» (м. Запоріжжя, 2017).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,

12 березня 2019 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, з яких 5 статей – у фахових наукових виданнях України (в тому числі 2 – в журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз), 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, 19 робіт в наукових матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів та конференцій, 12 робіт без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на

163 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 158 джерел (з них 34 кирилицею і 124 – латиною), додатків. Дисертація ілюстрована 14 рисунками та 22 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВІТАМІН-К-ДЕФІЦИТНІ ПОРУШЕННЯ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ МІСЯЦІВ ЖИТТЯ

В сучасній педіатрії вивченню вітаміна К приділяється менше уваги ніж іншим жиророзчинним вітамінам А, D, Е. Саме цим незамінним нутрієнтам при обговоренні фізіології розвитку дітей традиційно приділяється значна увага, тому що можливе формування дефіцитних станів, які властиві дітям [1,3,4,5,6]. Між тим розвиток вітамін-К-дефіцитного порушення синтезу протромбіну у дитини призводить незмінно до більш серйозних наслідків, ніж дефіцит будь-якого з перерахованих вище жиророзчинних вітамінів, зокрема, до життєвонебезпечних кровотеч. Термін «вітамін-К-дефіцитний стан малюків», відомий як геморагічна хвороба новонароджених (ГрХН), поступово замінюється терміном «вітамін К-дефіцитні кровотечі» (VKDK vitamin K deficiency bleeding – VKDB) [16].

Без профілактики VKDK частота ранніх та класичних форм геморагічної хвороби новонароджених (ГрХН) коливається від 0,25% до 1,7%. Частота пізніх ГрХН коливається від 4,4 до 7,2 на 100 000 новонароджених [17].

Пізня геморагічна хвороба новонароджених (ПГрХН) зустрічається частіше в «країнах 3-го світу», що пов'язано з практикою домашніх пологів (Індія, Пакистан, Кітай, Туреччина, Єгипет), пологів у приватних клініках, де профілактика вітамін-К-дефіцитних порушень необов'язкова, а також у зв'язку з відмовою батьків від ін'єкції препарату як процедури, що потребує додаткових коштів. В країнах, де профілактичні заходи не ведуться, ПГрХН реєструється у 130-150 немовлят на 100000 новонароджених [18,19,20,21]. В країнах Африки, а саме в Уганді та Кенії, відзначено також підвищену смертність серед госпіталізованих дітей з кровотечами, оскільки бракує ресурсів і значним чинником є затримка з початком лікування [22,23,24].

Діти мають ризик виникнення дефіциту вітаміну К (ВКДК) (субдуральної гематоми) за його обмежених запасів при народженні та низькій концентрації у грудному молоці [25].

У 2011-2012 роках у двох центральних лікарнях Каїру (Єгипет) проведено дослідження 40 пацієнтів від 2 до 24 тижнів життя з мозковими внутрішньошлуночковими кровотечами. У 21 пацієнта був значно знижений рівень вітаміну К, тому прояви ПГрХН були пов'язані з вітамінним дефіцитом [26]. Профілактика дефіциту вітаміну К при народженні може зменшити серйозні ускладнення, а саме внутрішньошлуночкові кровотечі [27].

В Туреччині у період з 1995 по 2013 рік було зареєстровано 534 дитини з вітамін-К-дефіцитними кровотечами. Це свідчило, що профілактичні заходи в Туреччині були необов'язковими. В цих умовах була започаткована національна програма боротьби з ВКДК. Додаткова внутрішньом'язова доза або призначення орального болюсу вітаміну К, особливо для немовлят на грудному вигодовуванні, приводять до зменшення наслідків катастрофічної проблеми в країні, яка набуває характеру епідемії [28].

Не краща ситуація склалася і в Узбекистані. Повідомляється [29] про 478 хворих на ВКДК зі 100000 новонароджених, у яких профілактику вітамін-К-дефіцитного стану не було проведено [30].

На виникнення ГрХН звернули увагу і білоруські педіатри, які вивчили ретроспективно 29 історій хвороб дітей із «спонтанними» ВШК, які у період з 2001 до 2012 років народилися здоровими та отримували лише грудне вигодовування [31]. Доведено, що і в інших країнах пострадянського простору теж стали більш помітні випадки ГрХН [32,33,34,35].

В Україні останнім часом медична спільнота теж схвильована виникненням ГрХН. Ретельна статистика обліку ПГрХН не ведеться, але протягом 2011-2012 років зареєстровано щонайменше 14 випадків ПГрХН лише в Сумській області. Всі малюки народились доношеними, знаходились на грудному вигодовуванні та добре набирали масу. Ніхто з цих дітей, через

певні обставини, не отримав профілактику ГрХН вітаміном К після народження [36].

За даними ДМБКЛ №5 м.Запоріжжя, у період з 2013 по 2018 зареєстровано 17 хворих з діагнозом ГрХН і ще 3 випадка в Обласному перинатальному центрі м. Запоріжжя.

Отже, незважаючи на те, що профілактичні заходи щодо ГрХН розроблені, потребують доопрацювання медичні та організаційні підходи до цієї проблеми. Слід додати, що у педіатричній практиці проблема вітамін-К-дефіцитних станів клінічно пов'язана з ГрХН, але не обмежена тільки цим станом.

1.1 Загальна характеристика вітаміну К, його вміст в грудному молоці та його метаболізм

Вітамін К – один з чотирьох жиророзчинних вітамінів, необхідний для синтезу білка, забезпечує утворення плазмових факторів згортання крові, впливає на мінералізацію кісток і побудову м'язової тканини, а також регулює потік енергії в клітинах за рахунок анаболічної дії.

Вітамін К має багато вітаформ (рис.1.1). Основні природні форми – вітамін К₁ (філохінон), який надходить в організм людини з їжею рослинного походження, переважно з зеленими овочами, і вітамін К₂ (менахінон), джерелом якого є продукти тваринного походження або він синтезується в товстому кишківнику людини і деяких теплокровних тварин. Це відбувається завдяки біологічній активності умовно анаеробних бактерій, які здатні виробляти менокінони у товстому кишківнику. Завдяки експериментальним дослідженням встановлено, що *B.Clausii*-штам *T* проявив високу інтенсивність синтезу вітаміну К [15].

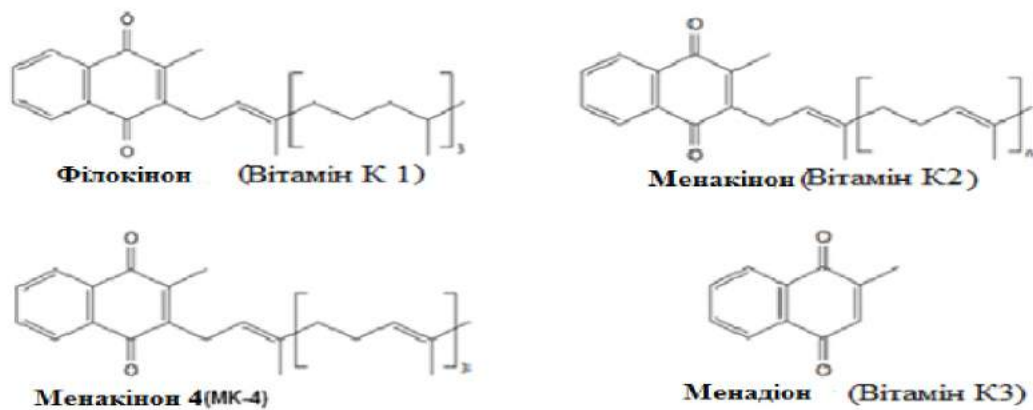


Рисунок 1.1 – Вітаформи вітаміну К [37]

Відомо декілька природних вітамерів менахінону: вітамін К₄ (менахінон-4), К₅, К₆, К₇, К₁₃, які варіюють за довжиною вуглеводного (імідазольного) ланцюга менакінону і розрізняються за активністю всмоктування в кишківнику [37]. Доведено, що всмоктуваність зростає в міру подовження імідазольного ланцюга. Усі ізоформи вітаміну К проявляють властивості вітаміну К [38].

У людини, як і у деяких тварин, які харчуються рослинними продуктами, довголанцюгові менакінони можуть синтезувати природні симбіонти товстого кишківника –необлігатні анаероби бактерії роду *Enterobacteriaceae*, наприклад, кишкова паличка, бактероїди, а також пробіотичні бактерії *B.Clausii*, штам *T*. В цих бактеріях менахінони виступають переносниками електронів в процесі анаеробного дихання.

Добова потреба людини у вітаміні К встановлена [39]. Вона розрізняється в залежності від віку людини та складає від 6 до 120 мкг на добу (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Рекомендована кількість вітаміну К в добовій дієті людини [39]

Категорії населення	Вік	мкг/добу
Новонароджені	0-28 діб	6-15
Діти незалежно від статі	1міс-18 років	10-60
Чоловіки та жінки	19 років і старше	60-120
Жінки в періоді вагітності та годування груддю		120-140

До теперішнього часу вивчений досить широкий перелік продуктів за вмістом в них вітаміну К, що дозволяє провести якісну і кількісну оцінку їх харчової цінності як постачальників мено-і філокінонів. Слід зазначити, що більшість харчових продуктів містять невисокі концентрації вітаміну К₁ (<10 мкг / 100 г). Водночас можна виділити декілька продуктів харчування з досить високим вмістом в них вітаміну К₁. Це рослинні продукти: боби та соя, горіхи, квасоля, фісташки [40], авокадо, банани, яблука, грейпфрути, манго, дині, ананаси, виноград, журавлина, чорниця, сливи, персики, груші, помідори, полуниця, нектарини, зелений чай, їстівні водорослі, огірки, капуста всіх видів, особливо броколі, шпинат, салат, ріпа, баклажани, морква, соняшникова, оливкова і ріпакова олії [41]. Однак концентрації вітаміну К в цих продуктах можуть демонструвати певні коливання [42,43], що треба враховувати при складанні дієт.

Новонароджені і діти перших місяців життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, схильні до дефіциту вітаміну К. Дійсно, період елімінації вітаміну К (філоквінону), введеного після народження дитини в вигляді однієї ін'єкції, становить приблизно 7 діб. Джерелом філоквінонів для дітей виступають овочі та соя, а меноквінонів – продукти тваринного походження. Однак ці продукти діти починають вживати тільки у віці 6 місяців життя із введенням прикорму. Певну дотацію меноквінонів немовлята можуть отримувати в результаті становлення мікробіому

кишківника у віці після 4 тижнів. Стає зрозумілим, що приховані вітамін-К-дефіцитні стани можуть з'являтися у новонароджених і грудних дітей навіть після профілактичного введення вітаміну К після народження.

Грудне молоко, як єдиний вид їжі новонародженого і немовляти у віці до 6 місяців, зазвичай містить дуже низькі концентрації філо- і меноквінонів, складаючи приблизно 0,3 мкг в 100 мл, і теоретично не здатне повністю задовольнити потреби дитини [12], які знаходяться у межах від 2 до 10мкг/добу [13]. Ще менше вітаміну К міститься у молозиві (не більше 0,56 мкг/літр), у перехідному молоці – від 0,56-0,94мкг/л.

Ситуація може ще більше погіршуватися при харчовому раціоні годувальниць, дефіцитному щодо вітаміну К, що, ймовірно, не є рідкістю для жителів України. За даними деяких джерел [44], потреба у вітаміні К у матерів-годувальниць становить 120 мкг на добу, що в 1,5 раза перевищує потребу у вітаміні К жінок, які не годують грудьми. Забезпеченість немовлят, які вигодовуються штучно за допомогою високоадаптованих сумішей, замінників грудного молока, краще, ніж тих, хто отримує природне вигодовування. У фортифікованих сумішах зазвичай міститься від 32 до 43мкг вітаміну К₁ на 100 г сухого порошку, або 4,4–5,6мкг на 100 мл готової суміші. Слід зазначити, що частково адаптовані суміші практично не містять філо- і меноквінонів. Більшість полівітамінних комплексів для дітей також не містять в своєму складі вітамін К. Слід додати, що синтетичний аналог вітаміну К₃-вікасол (менадіон), не може вживатися для профілактичної вітамінізації, тому що застосовується тільки для екстреної корекції факторів згортання у дорослих, а при застосуванні у дітей може мати токсичні ефекти.

Тривалий час вважали, що біологічна роль вітаміну К в організмі людини полягає лише в єдиній біохімічній реакції: він є коферментом γ -глутаматкарбоксилази - ферменту, який карбоксилює залишки глутамінової кислоти у складі протеїнів з утворенням радикала γ -карбоксиглутамінової кислоти (рис. 1.2).

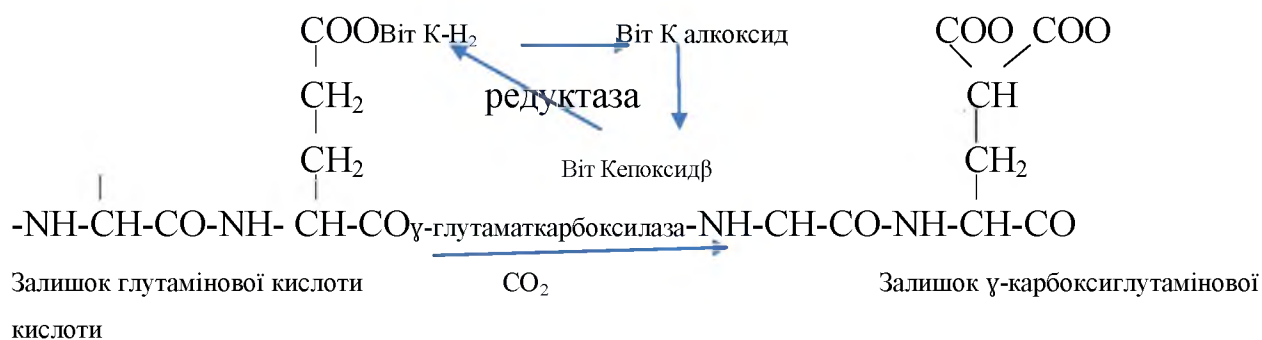


Рисунок 1.2 – Участь вітаміну К у карбоксилюванні залишків глутамінової кислоти у складі так званих вітамін-К-чутливих протеїнів [45]

У печінці вітамін К бере участь в утворенні плазмових факторів згортання крові (протромбіну, або фактора згортання крові II, фактора VII-проконвертину, IX-Кристмас-фактора, X-Стюарт-Прауер-фактора), оскільки є коензимом для утворення в цих протеїнах-попередниках радикалів, що містять залишки γ -карбокsigлутамінової кислоти (так званий цикл вітаміну К) [45]. При взаємодії відновленої форми вітаміну К-Н₂ з γ -глутаматкарбоксилазою в присутності кисню (рис.1.2) утворюється вітамін К - алкоксид, здатний відняти від атома вуглецю глутамінової кислоти в гамма-положенні водень, на місце якого приєднується CO₂. Таким чином, в молекулі вітамін-К-чутливого протеїну, наприклад, Glu-форми протромбіну, утворюється радикал γ -карбокsigлутамінової кислоти і Glu-протромбін стає активною Gla-формою протромбіну, здатною взяти участь у процесах згортання крові. В ході реакції карбоксилювання з'являються короткоживучі проміжні сполуки - вільні радикали вітаміну К, які перетворюються в нетоксичний епоксид вітаміну К в присутності глутамату. Епоксид вітаміну К знову відновлюється у вітамін К-Н₂ за допомогою редуктаз. Отже, при дефіциті глутамінової кислоти в клітині ускладнюється знешкодження токсичних вільних радикалів вітаміну К. Джерелами активних форм вітаміну К - алкоксиду й епоксиду, у рівній мірі можуть виступати як філокінон (вітамін К₁), так і менокінони К₂, (МК-4, МК-7 та ін). Менадіон (синтетичний

вітамін К₃) слід розглядати як пролікарський засіб, здатний в організмі людини перетворюватися в МК-4 за допомогою приєднання імідазольного радикала, що, однак, потребує часу. Кінцеві продукти обміну вітаміну К виділяються із сечею [46].

Таким чином, треба уточнити що впливає на карбоксилювання Glu-форми протромбіну- перетворення його на активну Gla-форму протромбіну.

1.2 Вітамін-К-залежні фактори коагуляції

Найважливішою функцією вітаміну К є участь у білоксинтезуючих процесах, відомих як створення вітамін-К-залежних протеїнів. Вітамін-К-залежні білки, такі як остеокальцин і, насамперед, фактори коагуляції (протромбін-фактор II, проконвертин-фактор VII, антигемофільний глобулін В-фактор IX, фактор Стюарта-Прауера - фактор X) синтезуються в печінці у вигляді неактивних прекурсорів [46]. Їх активація відбувається в присутності вітаміну К шляхом γ -карбоксилювання залишків глютамінової кислоти за участю ферменту γ -глютамилкарбоксилази. Внаслідок цього збільшується негативний заряд білкових молекул, що дозволяє їм зв'язувати кальцій, який потрібен для адгезії цих молекул із фосфатидилхоліном тромбоцитів і формування надзвичайно активного ферментного комплексу, необхідного для утворення фібрину. γ -карбоксилювання за участю циклу вітаміну К необхідне також для синтезу групи плазмових протеїнів, асоційованих з протизгортаючою системою, зокрема, протеїнів C і S, які також залежні від наявності вітаміну К. Протеїн C контролює продукування тромбіну з протромбіну [47], обмежуючи здатність до тромбоутворення, а протеїн S є кофактором для активації протеїну C [48]. Класичним вітамін-К-залежним білком у людини є протромбін - важливий сироватковий фактор згортання крові (фактор II), посттранскрипційна модифікація якого обов'язково включає карбоксилювання за участю вітаміну К. Загальновизнаним біохімічним показником недостатності вітаміну К є підвищення концентрації

Glu-форми протромбіну, або PIVKA-II [49]. В умовах дефіциту функціонально зрілої Glu-форми протромбіну розвиваються ознаки вітамін-К-дефіцитної гіпокоагуляції, коли вміст ПТ за даними протромбінового комплексу знижується, а ПТЧ і МНВ подовжується [46].

Діагностика маніфестних вітамін-К-дефіцитних станів ґрунтується головним чином на оцінці клінічних симптомів кровотеч і лабораторних ознаках коагулопатії. Останнім часом з'явилися високоспецифічні методи виявлення субклінічного вітамін-К-дефіцитного стану, які ґрунтуються на визначенні плазмових концентрацій «недостатньо γ -карбоксихльованих білків». Тест PIVKA-II, який ще називають тестом на «недокарбоксихльований» протромбін («des- γ -carboxyprothrombin»), виявляє з високою достовірністю приховані вітамін-К-дефіцитні стани у дітей і дорослих за умов виявлення плазмових концентрацій >2 нг / мл. Одним з перших досліджень, присвячених вивченню PIVKA-II у новонароджених, була робота Voos J. із співавт. [49]. Це дослідження довело, що 21% новонароджених у віці перших 8 днів життя демонструють присутність PIVKA-II у крові, визначеного методом імуноелектрофорезу, а профілактичне введення вітаміну К знижує їх кількість до 9%.

Встановлено, що діти, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К після народження, мають високий рівень PIVKA-II. Так, Chawla із співавт. (2007) [50] виявили у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні 170 здорових доношених новонароджених, які перебували на грудному вигодовуванні, що на 3-ю добу життя 48% дітей, які отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ (фітоменадіону), і 45%, які отримали К₃ (менадіон), залишалися тест-позитивними, тобто мали субклінічний дефіцит вітаміну К. Цим дослідженням доведено, що діти у ранньому неонатальному віці виявляють ознаки вітамін-К-дефіциту на протилежність дітям малюкового та більш старшого віку. За думкою авторів, профілактика ГрХН може здійснюватися, як менадіоном, так і фітоменадіоном, при цьому їх ефективність майже однакова [50].

Сучасні дослідження Teguya M. із співавт. (2016)[51]свідчать про значну кількість новонароджених з прихованим дефіцитом вітаміну К, який становить 45%, на основі виявлення у них позитивного PIVKA-II. Водночас застосування тесту МНВ виявляє лише 7% новонароджених з ознаками дефіциту плазмових факторів згортання крові. Таким чином, доведено, що PIVKA-II є найбільш чутливим маркером прихованого вітамін-К-дефіциту. Це дослідження також встановило, що PIVKA-II корелює із МНВ, але не корелює з протеїнами С і S [51].

Велике угандійське дослідження також підтвердило, що у 65% новонароджених виявлявся підвищений показник PIVKA-II [24].

Інші дослідження, особливо робота Dituri F. J. із співавт. (2012) [52], уточнили, що PIVKA-II - більш ранній маркер прихованого дефіциту вітаміну К, ніж протромбіновий час, у новонароджених, які отримують винятково природне вигодовування. Додаткове пероральне приймання вітаміну К в дозі 25 мкг дозволяє уникнути підвищення PIVKA-II. Поява підвищених PIVKA-II у немовлят не вказує на наближення кровотечі, але виявляє субклінічний дефіцит вітаміну К та відносний ризик виникнення кровотечі [52].

Передчасно народжені діти мають низький рівень вітаміну К і, за даними Ardell S. із співавт. (2018) [53], у них обов'язково виявляється білок PIVKA-II протягом першого тижня життя. Вони мають підвищений ризик виникнення ВКДК. Рекомендації експертів свідчать про те, що для профілактики ВКДК потрібно вводити вітамін К всім недоношеним немовлятам [53].

З вищевказаними висновками узгоджуються результати досліджень Wang J. із співавт. (2014), які вивчали пацієнтів з ураженнями кишківника і набутим дефіцитом вітамін-К-залежних факторів коагуляції. У цих хворих рівень PIVKA-II був значно вищим, ніж у здорових осіб. Це дослідження доводить, що PIVKA-II є чутливим показником, наприклад, у порівнянні з

ПТЧ, тому може бути цінним при ранній діагностиці набутого дефіциту вітамін-К-залежних факторів коагуляції [54].

Відомо, що PIVKA-II- може бути чутливим діагностичним маркером дефіциту вітаміну К як у дітей, так і у дорослих [55,56]. Непальські вчені Lee E. S. із співавт. (2014) [57] дослідили рівень PIVKA-II у дітей молодшого шкільного віку та виявили позитивний PIVKA-II (> 2 нг / мл) у 25% обстежених, що свідчить про наявність дефіциту вітаміну К в непальській популяції дітей 6-7 років життя [57]. У практиці нейрохірургії використовують аналіз на PIVKA-II. Він збільшується у багатьох пацієнтів з нейротравмою до операції, а також залишається підвищеним і після неї, незважаючи на те, що стандартні аналізи стану коагуляції у цих хворих знаходились в межах норми. Це свідчить про чутливість аналізу на PIVKA-II в оцінці стану коагуляції крові [58,59]. Підвищений рівень протеїну виявляється і у хворих, які отримують інтенсивну терапію [60].

Таким чином, PIVKA-II є маркером прихованого дефіциту вітаміну К, але потребує уточнення рівень цього показника у сироватці крові дітей від народження до шості місяців життя, які отримують природне вигодовування.

1.3 Інші фізіологічні властивості вітаміну К

Крім протеїнів - плазмових факторів згортальної системи крові, вітамін К є кофактором утворення остеокальцину і матричного Gla-протеїну, які беруть участь в процесах кісткової мінералізації.

Остеокальцин (ОС) [61,62] - неколагеновий, вітамін-К-залежний білок, виділений на пізній стадії диференціації остеобластів. Наявність трьох залишків γ -карбоксихлутаминової кислоти, специфічних для активної форми ОС, дозволяє білку зв'язувати кальцій і таким чином створювати гідроксиапатит. Остеокальцин грає подвійну роль у кістці. По-перше, він діє як регулятор мінералізації. По-друге, ОС регулює активність остеобластів й остеокластів. Білок також впливає на кровеносні судини, індукуючи

ангіогенез і, можливо, їх патологічну мінералізацію [63]. Osteocalцин присутній у високій концентрації в кістках і стимулює проліферацію остеобластів, як безпосередньо, так і опосередковано, беручи участь у формуванні скелету. Окрім цього він впливає на формування Ca^{++} -матриксу та на ендокринну регуляцію цукрового гомеостазу [64].

Вітамін K_2 має більш стимулюючу дію відносно синтезу osteocalцину, ніж K_1 . Мінералозв'язуюча здатність osteocalцину [64] прямо залежить від присутності вітаміну К. Зниження концентрації в плазмі вітаміну K_1 (філохінону) призводить до недостатньої мінералізації кісток - остеопорозу або остеомаліції [64]. При цьому вітамін К і вітамін D працюють споріднено [65], збільшуючи кількість матричного вітамін-К-залежного Gla-протеїну [66,67,68,69], що сприяє мінералізації кісток і одночасно захищає кровоносні судини від кальцифікації [70,71,72,73,74,75,76,77].

Нарешті, мультимодулярний вітамін-К-залежний білок – глікопротеїн Gas 6 (ген-6-специфічний білок), знайдений у хордах міокарда, виявляє експресію в багатьох тканинах, включаючи капілярні ендотеліальні клітини, клітини гладкої мускулатури судин і кістки, клітин кісткового мозку. Gas 6 бере активну участь в апоптозі клітин, хемотаксисі, мітогенезі та клітинному зростанні нейронів і гліальних клітин [78].

Відомо, що вітамін-К-залежний скоротливий білок хвостика сперматозоїда, а відповідно і компоненти миготливого респіраторного епітелію, доповнює неповний перелік білків, які одержують свої біологічні властивості в результаті карбоксилювання глютамінової кислоти за участю циклу вітаміну К [79].

Отже, вітамін К має багато різних важливих фізіологічних властивостей, які в той чи іншій мірі впливають на процеси в організмі людини.

1.4 Стани, які сприяють виникненню дефіциту вітаміну К і порушенню синтезу протромбіну

Традиційно вважається, що групою осіб дуже високого ризику за розвитком дефіциту вітаміну К є хворі, які перебувають на гемодіалізі [80]. За даними ряду досліджень, групою ризику виникнення ВКДК також є малюки із захворюваннями печінки та жовчовидільних шляхів, такими як холестаза [81], атрезія жовчовидільних шляхів [82].

Дефіцит вітаміну К може бути виявлений ще і у більшості хворих на муковісцедоз [83]. У цих випадках спочатку, в ранньому віці, розвивається екзокринна недостатність підшлункової залози [84,85]. Це, у свою чергу, веде до порушень всмоктування жиру та жиророзчинних вітамінів, включаючи вітамін К. Наявні докази дозволяють стверджувати, що всі пацієнти з муковісцедозом перебувають у стані ризику розвитку дефіциту вітаміну К. У хворих на муковісцедоз дефіцит вітаміну К виникає через неадекватний прийом їжі, мальдигестію, мальабсорбцію та антибіотикотерапію [86,87].

Антибіотики здатні викликати різноманітні побічні ефекти. Добре відомі випадки розвитку діареї (МКХ-10 А7), пов'язані зі зміною співвідношення пулів мікробних організмів, що населяють кишківник, з неконтрольним збільшенням числа мікробів, здатних проявляти агресивні властивості [88]. Цілком точно відомо, що депресивних впливів можуть зазнавати і популяції кишкових симбіонтів (*Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* та ін.), які беруть участь у синтезі в товстому кишківнику вітамінів групи В, РР та ін. Особливо значна роль товстокишкової мікробіоти в забезпеченості дітей і, в меншій мірі, дорослих вітамерами К₂ (менакінонами). Річ у тому, що цикл вітаміну К у новонароджених та дітей перших 6 місяців життя нестабільний, що в крайньому своєму клінічному прояві може маніфестуватися ранньою або пізньою геморагічною хворобою новонароджених, пов'язаною з дефіцитом вітаміну К (МКХ-10 Р-53). Критичні прояви вітамін-К-дефіцитного стану можуть бути обумовлені

збігом патогенетично несприятливих факторів, наприклад, вкрай низькою забезпеченістю плода вітаміном К, а також його надзвичайно малим вмістом у грудному молоці, нездатним забезпечити фізіологічні потреби дитини. Патологічні стани матері, а саме отримання нею медикаментів: антибіотиків, цитостатиків, протиепілептичних, також можуть поглиблювати вітамінний дефіцит. Діти грудного віку, з моменту народження, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, після швидкої елімінації болюса філокінонів, що вводиться безпосередньо після народження дитини, знову потрапляють в зону ризику гіповітамінозу К, особливо в умовах, коли єдиний ресурс постачання - мікроорганізми товстого кишківника, пошкоджуються антибактеріальною терапією.

ВКДК також можуть виникати і при виразковому коліті [89,90,91] за рахунок того, що всі ці хворі мають мальабсорбцію ліпідів.

Остеопороз є проявом дефіциту вітаміну К і був зафіксований спочатку в Японії, а пізніше в Індонезії. Для його профілактики і лікування, одночасно з профілактикою кардіоваскулярних захворювань, почали застосовувати менакінон-4 [92,93,94]. Останні дослідження показали, що менакінон-7 є найбільш ефективним в лікуванні остеопорозу [95]. Встановлено, що рекомендовані раніше дози вітаміну К₇ (90 мкг / добу) у молодих жінок не підтримують ефективно γ-карбоксілювання остеокальцину, тому зроблено висновок щодо підвищення доз вітаміну К₂ [96]. Прояви остеоартрозу у літніх осіб теж пов'язані з дефіцитом вітаміну К [97]. У дітей, на жаль, досліджень, що пов'язують порушення осифікації кісток з дефіцитом вітаміну К, досі не проводилося. У той же час можна припустити існування такого взаємозв'язку, з огляду на збіг віку дітей, здатних відчувати дефіцит вітаміну К, і проявів «рахіту», який відповідає першим 6 -12 місяцям життя.

Нарешті, останнім часом увагу американських дослідників привернули питання забезпеченості раціонів підлітків філохінонами. Дослідники вивчали вплив дієти з низьким рівнем вітаміну К на виникнення дилатації та гіпертрофії лівого шлуночка серця. Встановлено взаємозв'язок прихованого

дефіциту вітаміну К із виникненням кардіологічних симптомів у підлітків [98].

Усі ці факти свідчать про різноманітність впливів забезпеченості вітаміну К на функції організму і пояснюють підвищення інтересу до дослідження цієї ланки вітамінного балансу.

Рідкісні вроджені порушення коагуляції є гетерогенною групою захворювань, які включають порушення синтезу фібриногену, протромбіну та факторів V, V + VIII, VII, X, XI, XIII. Вони, як правило, успадковуються як аутосомно-рецесивні розлади. Поширеність важких форм коливається від одного випадку на 500000 (для фактору VII) до одного на 2 000 000 (для фактору XIII) у загальній популяції [99].

Хворі з рідкісними вродженими порушеннями коагуляції можуть мати широкий спектр клінічних симптомів, починаючи від кровотеч із слизових оболонок до небезпечних для життя геморагій, таких, що виникають у центральній нервовій системі. Лікування цих розладів ґрунтується, головним чином, на заміщенні дефіцитного фактору. Вроджені порушення синтезу протромбіну зустрічаються з частотою 1 на 2000000 [100].

Протромбін (FII), як один з факторів коагуляції, що залежить від вітаміну К, являє собою глікопротеїн з молекулярною масою 72 кДа, синтезується у печінці. Щоб протромбін став функційно активним, потрібно посттрансляційне його карбоксилювання. Протромбін складається з чотирьох доменів (домену Gla, крінгель-1 і крінгель-2-доменів і домену серинової протеази), кодується геном, приблизно розташованим на хромосомі 11. Фактор Ха активує протромбін на поверхні тромбоцитів у присутності фібриногену і кальцію [100]. Під час розщеплення протромбіну вивільняється активаційний пептид, фрагмент 1 +2. Дефіцит протромбіну, ймовірно, є надзвичайно рідкісним успадкованим захворюванням, оскільки його поширеність складає один випадок на 2 мільйони людей у загальній популяції. Існують два основні фенотипи людини, які можна поділити за вмістом протромбіну: гіпопротромбінемія (одночасно низька активність та

рівень антигену до нього) і диспротромбінемія (нормальний або майже нормальний синтез дисфункціонального білка). Повний дефіцит протромбіну є несумісним з життям, тому що гомозиготи з рівнем активності нижче 10% від нормальних значень мають сильні кровотечі, такі як спонтанні гематоми та гемартрози, шлунково-кишкові і гінекологічні кровотечі. Гетерозиготи з дефіцитом протромбіну, як правило, клінічно асимптоматичні [100].

Пацієнти з протромбіном вище 20% від норми зазвичай не потребують замісної терапії, але їм можуть призначатися антифібринолітичні засоби. Замісна терапія потрібна тільки у гомозиготних пацієнтів у разі кровотечі або для забезпечення адекватної профілактики перед оперативними втручаннями. Оскільки у клінічній практиці концентрат протромбіну відсутній, для лікування пацієнтів використовуються концентрати протромбінових комплексів. Ці концентрати мають перевагу над свіжозамороженою плазмою як ті, що не створюють ризику перевантаження об'ємом [101,102].

Вітамін-К-залежні фактори згортання часто діляться на прогеморагічні (FII, FVII, FIX і FX) й антитромботичні (білок C і протеїн S). Більше того, інший білок (протеїн Z), здається, не впливає на згортання крові. Як наслідок цього припущення, вітамін-К-залежні дефекти вважаються геморагічними або тромботичними розладами. Недавні клінічні спостереження в 2011-2012 роках відзначили, що дефекти протромбіну внаслідок мутацій Arg596 до Leu, Gln або Trp в екзоні 15 викликають появу диспротромбінемії, яка не має тенденції до розвитку кровотечі, але викликає протромботичний стан з венозним тромбозом. Навпаки, аномалії протеїну C або білка S не були пов'язані ні з кровотечею, ні з тромбозом [103].

Спадкова дисфункція гамма-глутамілкарбоксилази або комплексу VKORC1 призводить до секреції недостатньо карбоксильованих вітамін-К-залежних білків, які відіграють значну роль у коагуляції [104].

Дефіцит вітамін-К-залежних факторів згортання спостерігали у 3-місячної дівчинки з вираженим геморагічним синдромом, не пов'язаним з мальабсорбцією або хворобами печінки. Вона не отримувала

антикоагулянтів. У цієї дитини було виявлено зниження активності II, VII, IX і X факторів згортання крові. Батьки мали зниження вмісту гамма-карбоксілованих білків у сечі, що дозволило припустити гетерозиготний генетичний дефект. Подальші спостереження за хворою показали її схильність до тромбоутворення внаслідок дефіциту вітамін-К-залежних антикоагулянтів - протеїнів C, S і Z [105]. Частина таких хворих має вроджені аномалії або дефекти скелета [106]. Ступінь кровоточивості у хворих неоднаковий, від легкого до важкого. Захворювання зустрічається вкрай рідко, тому поширеність його невідома. У світовій літературі описано близько 30 випадків [106].

Таким чином, на рівень вітаміну К в організмі дитини впливають багато набутих та спадкових захворювань та інших станів, які призводять до його дефіциту. Нашу увагу ми зосередили на природному вигодовуванні, яке призводить до вітамін-К дефіциту дітей перших шість місяців життя.

1.5 Лабораторна діагностика та профілактика вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну

Протромбін - білок α_2 -глобулінової фракції плазми крові, де норма його концентрації становить 5-15 мг/дл. Його слід вважати головним прокоагулянтним білком плазми. Протромбін є нестабільним білком, який легко розпадається, що робить безпосереднє кількісне визначення протромбіну в крові дуже складним. У зв'язку з цим в медичну практику ввійшов так званий протромбіновий комплекс (ПК), в якому використовуються декілька методик оцінки коагуляційних властивостей, асоційованих з протромбіном. Доведено, що дефіцит вітаміну К призводить до різкого зниження синтезу протромбіну і змінює показники ПК [107, 108].

Лабораторна діагностика порушень синтезу протромбіну, і взагалі вітамін-К-дефіцитних станів, ґрунтується на визначенні низки показників:

1) повільно подовженого активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) (норма для дітей 45–50 с). Подовження АЧТЧ до 55 с свідчить про стан гіпокоагуляції, скорочення — про гіперкоагуляцію [109];

2) повільно подовженого тромбінового часу (норма у дітей 10–16 с). Тромбіновий час виявляє аномалії утворення фібриногену або вказує на вміст у крові циркулюючих антикоагулянтів та інгібіторів протизгортальної системи [109];

3) значно збільшеного протромбінового часу (ПТЧ) (норма у дітей 13–16 с), що свідчить про ризик кровотечі взагалі. Протромбіновий час (ПТЧ), або час формування тромбінового згустку, вимірюється при додаванні в плазму кальцію та тромбoplastину, що характеризує I та II фази плазмового гемостазу і відображає активність протромбінового комплексу за факторами VII, V, X і власне протромбіну – фактора II. Скорочення ПТЧ менш ніж 11 сек. свідчить про активацію зовнішнього механізму згортання при стані гіперкоагуляції (наприклад, при ДВС-синдромі або в останні тижні вагітності). Подовження ПТЧ зустрічається при недостатності факторів протромбінового комплексу у випадках призначення антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К (варфарину) або плазмозаміщуючих розчинів [109]. Тривале порушення ПТЧ не є специфічним для захворювання печінки, тому що за різних умов, таких як дефіцит вродженого коагуляційного фактора, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, мальабсорбція, приймання ліків, що впливають на ПК, ПТЧ означає дефіцит фактора згортання крові з порушенням синтетичної функції печінки або вторинний до дефіциту вітаміну К. Тест ПТЧ не є чутливим показником хронічного захворювання печінки, оскільки в багатьох випадках навіть при цирозі кінцевої стадії рівень може бути нормальним або лише трохи тривалим. З іншого боку, ПТЧ-тест має високу прогностичну цінність, особливо для пацієнтів з гострою печінковою недостатністю [109];

4) зниженого протромбінового індексу (ПТІ) як похідного показника від ПТЧ (нормальні значення у дітей 80–120%). Зниження менше 50% свідчить про ризик геморагічного синдрому;

5) міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке є похідним від ПТЧ у вигляді відношення протромбінового часу пацієнта до протромбінового часу нормальної плазми в ступені МІЧ (математичної корегуючої величини, за допомогою якої здійснюється лабораторна стандартизація протромбінового часу). МІЧ специфічна для кожної партії реактивів і розраховується на основі стандартів ВООЗ для тромбопластину. МНВ використовується як високоточний метод інтегрального подання результатів дослідження протромбінового комплексу та рекомендований комітетом експертів ВООЗ як стандарт в гематології [110,111]. У дорослих здорових осіб МНВ наближується до 1,0. Норма складає 0,9-1,3. Починаючи зі значення 1,3, МНВ відповідає стану помірної гіпокоагуляції. Перевищення величини 6,0 сигналізує про ризик кровотечі. Збільшення МНВ свідчить про гіпокоагуляцію [110,111];

6) протромбіну за Квіком (ПТ) (норма 80 – 120%). Тест проводиться шляхом порівняння протромбінового часу пацієнта з калібровочним графіком протромбінового часу контрольної плазми в процентах. Тест характеризує утворення тромбіну – першої фази плазмового гемостазу і оцінює в першу чергу фактор згортання II (протромбін) і фактор VII (Віллебранда), який також відносять до вітамін-К-залежних протеїнів. Зниження ПТ менше 80% має місце при дефіциті або неповноцінності факторів протромбінового комплексу VII, X, V, II і характеризується як стан гіпокоагуляції, прихований або явний [108,109].

Профілактика ГрХН забезпечується внутрішньом'язовим введенням вітаміну К (конакіон, фітоменадіон, вітакон та ін.) одразу після народження дитини [112] в дозі 1,0 мг для доношених дітей, 0,5 мг - для недоношених.

З огляду на високу медико-соціальну значущість профілактики ГрХН, незважаючи на низку невизначених моментів, що стосуються способу,

частоти і термінів призначення вітаміну К, практично у всіх країнах світу педіатричні товариства рекомендують введення вітаміну К всім новонародженим в перші години після народження.

Наслідки недотримання рекомендацій широко обговорюються. Наприклад, в Новій Зеландії з 1998 по 2005 було зафіксовано 17 випадків ГрХН. Було виявлено вісім підтверджених класичних випадків ГрХН і дев'ять підтверджених випадків ПГрХН. Всі ці хворі не отримали вітамін К після народження [113]. Були принципово обговорені умови, через які батьки відмовились від внутрішньом'язової ін'єкції вітаміну К [114,115,116].

В Японії у 2005 році стався 71 випадок захворювання. За даними опитування, частота ПГрХН становила 1,9 випадку на 100 000 народжень. Доведено, що 67 новонароджених із 71 отримували виключно природне вигодовування. Внутрішньочерепні крововиливи спостерігались у 63,4% немовлят. Зроблено висновок про доцільність призначення додаткової дози вітаміну К до 6 місяців життя [117].

Напочатку 2018 року було проведено дослідження з приводу ефективності профілактики ВКДК шляхом введення вітаміну К вагітним та жінкам у пологах, але, нажаль, це дослідження не дало позитивного результату [118], хоча доведено, що дефіцит вітаміну К у вагітних сприяє внутрішньочерепним крововиливам у плода.

Довготривале порушення травлення та позитивний PIVKA-II – маркер дефіциту вітаміну К, залишаються як показання для введення вітаміну К вагітним [118].

Рекомендації з профілактики ВКДК у немовлят розроблені у Швейцарії в 1995 році, де запроваджена нова форма профілактики ГрХН вітаміном К за допомогою двох пероральних доз філокінону (вітаміну К₁), який призначається на другу та четверту доби життя. Для більш надійної профілактики в рекомендаціях запропонована ще третя оральна доза вітаміну К₁, який вводять дитині у віці 4 тижнів життя [119].

На відміну від цього, іспанські лікарі вважають, що тільки одноразова внутрішньом'язова ін'єкція є доведеною доцільною мірою профілактики класичної форми ВКДК. Пероральне додаткове введення вітаміну К для профілактики ПГрХН недоцільне, оскільки немає наукових доказів, які підтверджують його ефективність [120].

Проблемою також є те, що багато часу потрібно витратити на бесіди з батьками новонароджених щодо ін'єкції вітаміну К₁. Протягом 2013 року в дитячій лікарні в Нашвілі (США) діагностовано чотири підтвержені випадки ГрХН, з яких мозкових внутрішньошлуночкових крововиливів було три та один - позашлуночковий. У кожному випадку батьки відмовились від внутрішньом'язового введення вітаміну К₁ при народженні. У всіх випадках батьківські знання про ризик розвитку ПГрХН були відсутніми або неповними, оскільки більшість батьків дізналися про можливість ГрХН лише після того, як у їх немовлят розвинувся стан кровотечі [121]. Відмови від профілактичної ін'єкції вітаміну К були поширені серед сімей, які обирають народжувати у соціальних центрах пологів, і збігалися з відмовою від інших необхідних профілактичних процедур, а саме вакцинацій [121]. Спостереження за особами, що відмовились від медичних втручань, можуть допомогти у подальшому розумінні проблеми та розробці ефективних стратегій для ліквідування тяжких наслідків [121]. Ризик, що у новонародженого може виникнути кровотеча через дефіцит вітаміну К, становить 1700 на 100000 (один з 59), якщо вітамін К не вводився. При внутрішньом'язовому введенні вітаміну К ризик виникнення дефіциту вітаміну К знижується до 1 випадку на 100000 дітей. Інші види профілактики, такі як пероральне введення препарату вітаміну К та вітамінних добавок для матері під час вагітності або лактації, не мають такого рівня ефективності, як парентеральне введення. Медичні працівники повинні надавати точні відомості сім'ям про ризики невиконання профілактики [122]. Проте відмова від вітаміну К та пов'язані з нею наслідки

дефіциту вітаміну К у крові новонародженого стають все більш поширеним явищем [123,124].

Найкраща ситуація склалася у Великобританії, де профілактика (ін'єкційна або оральна) зараз пропонується і виконується кожній новонародженій дитині. Саме тому ВКДК зустрічаються дуже рідко у дітей на грудному вигодовуванні [125].

Профілактика ВКДК повинна бути доступною для всіх новонароджених дітей [126]. Одноразове внутрішньом'язове профілактичне введення вітаміну К високоефективне, але іноді трапляються випадки ПГрХН і після внутрішньом'язового введення вітаміну К [127,128,].

Для попередження таких випадків в Голандії додаткова профілактика ВКДК розроблена для всіх немовлят з 8 діб до 3 місяців (12-го тижня) життя і щоденна оральна доза збільшена з 25 мкг до 150 мкг на день [129,130].

Європейський комітет з харчування ESPGHAN остаточно прийняв документ стосовно профілактики ВКДК [131]. З нього виходить, що:

- 1) всі новонароджені повинні отримувати профілактику вітаміном К;
- 2) профілактика вітаміном К та спосіб введення повинні бути задокументованими в спеціальних національних програмах;
- 3) батьківська відмова від профілактики вітаміном К повинна бути задокументована через можливість ризику пізньої геморагічної хвороби новонароджених;
- 4) здорові новонароджені повинні отримувати: 1 мг вітаміну К₁ в ін'єкції одразу після народження або 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, через 4-6 днів та 4 рази у термін до 6 тижнів життя, або 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні та щотижневу дозу 1 мг перорально протягом 3 місяців. Успіх цієї профілактики залежить від злагодженості дій медичних працівників і батьків. Оральний шлях профілактики не застосовується у немовлят, народжених передчасно, та у хворих новонароджених, які мають холестаза або порушення кишкового поглинання, або не здатні приймати

оральний вітамін К, або у тих, чиї матері приймали ліки, що заважають обміну вітаміну К [132].

Доповненням до протоколу є те, що батьки мають право вибирати між парентеральною та оральною профілактикою ГрХН [133,134]. В Україні за наказом МОЗ від 4.04.2005 №152 «Протокол по догляду за здоровою новонародженою дитиною», рекомендується профілактичне введення вітаміну К в дозі 1,0мг (1000 мкг) внутрішньом'язово в передньо-зовнішню ділянку стегна у першу добу після народження одноразово. При наявності оральної форми вітаміну К рекомендована доза препарату становить 2 мг. Її вводять дворазово на першій та сьомій добі життя [112].

Треба відзначити, що в Протоколі не визначений препарат, рекомендований для призначення. Зараз практикуючі неонатологи України проявляють прихильність до препарату К₁ (фітоменадіону). Існує постійна необхідність інформувати медичних працівників та батьків новонароджених про роль вітаміну К у дітей і необхідність проведення профілактики його дефіцитного стану.

Таким чином, проведений літературний огляд доводить, що проблема порушень синтезу протромбіну, пов'язана з дефіцитом вітаміну К у дітей перших тижнів і місяців життя, залишається актуальною. Треба відзначити, що натеper складена система попередження вітамін-К-дефіцитних кровотеч у новонароджених. Але профілактичні заходи можуть порушуватися, наприклад батьками на тлі так званої «антивакцинальної програми». Суттєва частка пізніх кровотеч у новонароджених у сучасний період свідчить, що досі не визначені заходи щодо попередження вітамін-К-дефіцитного стану у дітей в пізньому неонатальному віці та протягом перших місяців життя. Існування проблеми спонукало до створення рекомендацій щодо введення повторних вітамінних болюсів у вигляді ін'єкцій і перманентного орального щоденного прийому вітаміну К протягом 4 місяців життя [14] на кшталт прийому вітаміну Д₃. Літературні наукові джерела також містять певну невизначеність щодо вмісту протромбіну у сироватці крові у дітей перших місяців життя

залежно від характеру вигодовування, який суттєво впливає на забезпеченість дитини вітаміном К. Потребує дослідження взаємозв'язок циклу вітаміну К та його порушення зі станом кишківника, особливо на тлі приймання антибіотиків цефалоспоринового ряду. Вирішенню цих питань присвячені наступні розділи дисертації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей

Моноцентрове, паралельне, проспективне дослідження сплановане із застосуванням розподілу дітей за віком, що дало можливість спостерігати онтогенетичні особливості становлення системи вітамін-К-залежних факторів коагуляції (протромбіну). До дослідження було залучено 244 дитини у віці від народження до 6 місяців життя, які перебували в задовільному стані та отримували виключно природне вигодовування, народилися від вагітності з перебігом без особливостей. Всі досліджені діти не мали проявів кровоточивості.

Важливою умовою залучення дітей до дослідження була стандартизація умов постачання вітаміну К з їжею (виключно природне вигодовування). Частина дітей не отримувала профілактичну дотацію вітаміну К з ін'єкцією після народження, тому була можливість спостерігати природний та ятрогенно обумовлений перебіг становлення системи протромбіну. Додатково було проведене анкетування матерів-годувальниць м.Запоріжжя для визначення забезпеченості їх раціонів вітаміном К в сучасних умовах.

Базовим закладом, в якому проводилися спостереження та дослідження, була кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету КУ «б-а міська клінічна лікарня» м.Запоріжжя (завідувач кафедри, д.мед.н., професор Іванько О.Г., головний лікар Познанська В.Г.). Також на засадах складених договорів про співпрацю були використані додаткові бази, а саме: КУ «Обласний перинатальний центр» (головний лікар Кирилюк О.В.), де було обстежено 90 немовлят, та КУ «Запорізька дитяча міська багатопрофільна клінічна лікарня №5» (головний лікар Токар О.І.), відділення патології новонароджених-І, де було обстежено 155 дітей. Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

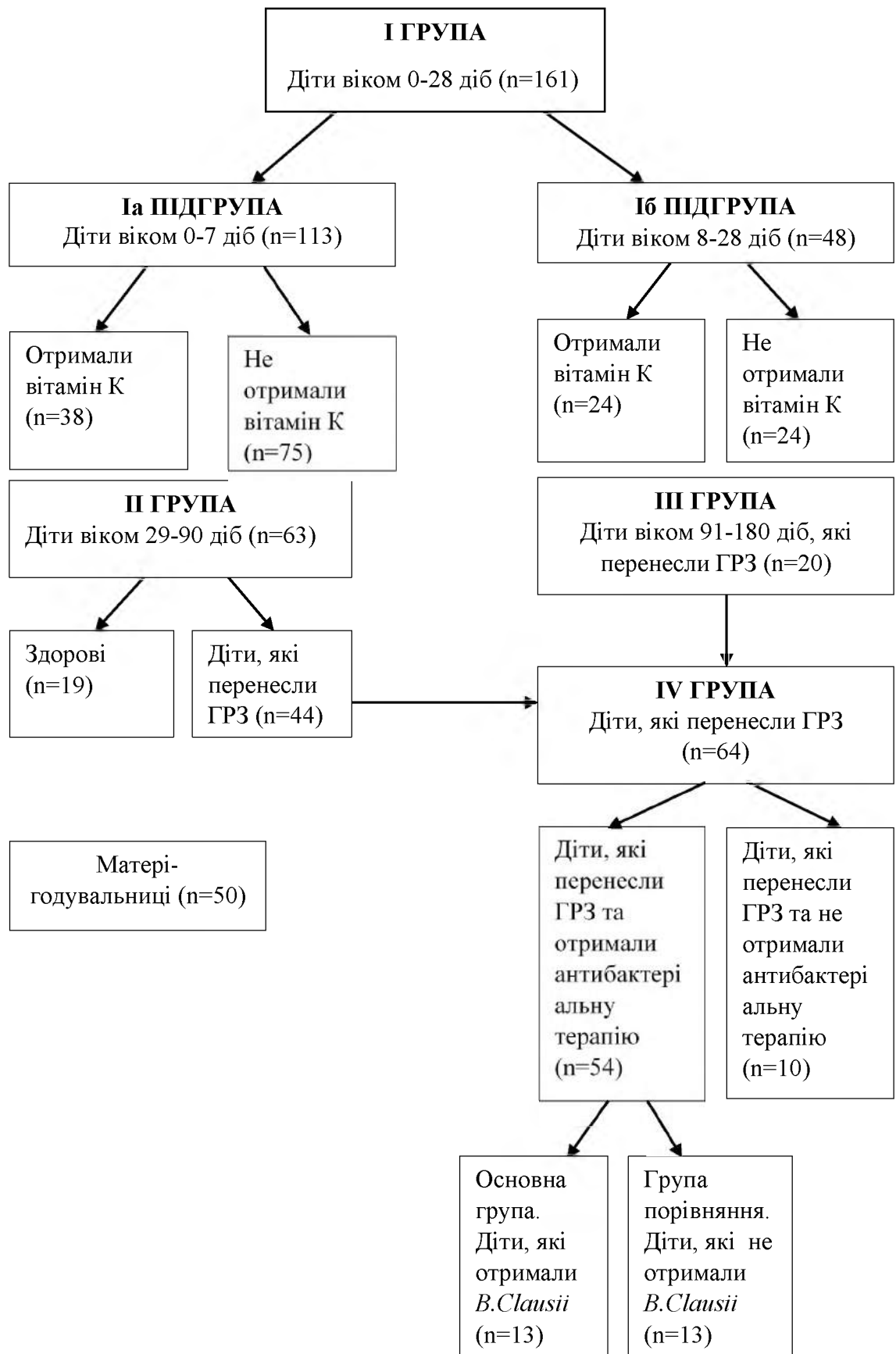


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з біоетичних питань Запорізького державного медичного університету (протокол №4 від 28.05.2015) та інформовану письмову згоду від батьків пацієнтів на участь у науковому дослідженні та проведення всіх необхідних маніпуляцій.

Фактори ризику анте- та інтранатального періоду, які могли впливати на дефіцит вітаміну К у дитини наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Фактори ризику анте- та інтранатального періоду, які могли впливати на дефіцит вітаміну К у дитини

Фактори ризику, які могли впливати на дефіцит вітаміну К з боку матері	Наявність фактора ризику в обстежених дітей
Ускладнена вагітність: -загроза переривання вагітності -анемія вагітних	15% 18%
Ускладнені пологи	11%
Пасивне тютюнопаління	37%
Наявність захворювань матері, які впливають на синтез протромбіну	Не мали захворювань, які пов'язані з холестазом, атрезією жовчовидільних шляхів, муковісцидозу, целиакії, виразкового коліту, не знаходились на гемодіалізі
Спадкові захворювання матері	Не було спадкових захворювань синтезу протромбіну та гіпокоагуляції
Прийом матер'ю медичних препаратів	Не приймали протисудомних препаратів, цитостатиків, варфарину

Критерії включення у дослідження: вік дітей до 6 місяців; виключно природне вигодовування; відсутність змін в загальних аналізах крові; перенесені гострі респіраторні захворювання.

Умовами виключення були вади розвитку, судомний синдром, ураження гепато-біліарної системи, діарея; стани, які можуть впливати на дефіцит вітаміну К (муковісцедоз, целиакія, атрезія жовчовидільних шляхів, холестаза, неспецифічний виразковий коліт, застосування гемодіалізу), лікування мами цитостатиками, протиепілептичними препаратами, варфарином, протизапальними препаратами; а також відмова від участі в дослідженні.

У 180 дітей визначили PIVKA-II у сироватці крові та у 64 дітей дослідили показники протромбінового комплексу в капілярній крові. Ще 10 дітей із 180 були обстежені і на PIVKA-II, і на протромбіновий комплекс.

Дітей I групи, залучених до обстеження у віці від 0 до 28 днів, було 161 (100%), з них 75 (49,7%) дівчаток та 76 (50,3%) хлопчиків.

161 (66 %) дитина I групи була народжена у термін 38-42 тижнів, вагітності, 143 (89%) дітей народилося природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 18 (11,1%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 132 (82%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 29 (17%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 14 (9%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 82 (51%) дітей - 3000-3499 г, у 55 (34%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 10 (6%) дітей - 4000-4500 г. Всі діти знаходилися у палатах спільного перебування й отримували грудне вигодовування за вимогою.

За наказом МОЗ України № 152 від 4.04.2005 року всім новонародженим України для профілактики ГрХН було рекомендовано призначення внутрішньом'язового введення вітаміну К₁ в першу добу після народження. Отримали після народження ін'єкцію вітаміну К₁ (канакіон 1мг)

для профілактики геморагічної хвороби новонароджених 56 (35%) дітей. Не отримали вітамін К₁ 105 (65%) дітей. Невиконання профілактичного введення вітаміну К₁ у 2015 році пояснювалось необізнаністю батьків про доцільність ін'єкції вітаміну К₁ внаслідок недостатнього інформування з боку медичного персоналу. Водночас 20 (12,4%) дітям із 161 новонароджених не було проведено ніяких ін'єкційних втручань, включаючи і профілактичне введення вітаміну К₁, внаслідок відмови батьків. Більшість відмов від ін'єкцій вітаміну К₁ – 70 (67%), були пов'язані з негативним ставленням батьків до необхідності профілактики ГрХН на тлі антивакцинальних настроїв населення взагалі. Вони вважали їх зайвими та шкідливими. В період початку досліджень велику роль відіграв ще й економічний фактор, бо у 2015 році відбувалася зміна профілактичної парадигми щодо вітаміну К, а саме: перехід від внутрішньом'язової ін'єкції вітаміну К₃ (вікасолу) на більш коштовний препарат вітаміну К₁ – канакіон. Виникали й певні незручності, а саме: з однієї ампули використовується лише десята її частина і розділити ампулу на інших немовлят не дозволяється протоколом. Отже, залишається невикористаною значна частина вмісту ампули. За фактором ціни від ін'єкції відмовились 17(11%) батьків.

Групи дітей, які були поділені за фактом отримання або неотримання вітаміну К₁, не розрізняються за клінічними характеристиками. Всі малюки знаходилися у палатах спільного перебування і отримували грудне вигодовування за вимогою, мали задовільний стан і нарощували масу тіла, у всіх дітей відмічали відходження меконію в першу добу та потім кашкоподібні випорожнення і достатній діурез. Фізіологічна втрата маси тіла становила не більш 9% від маси при народженні та відновлювалась на першому тижні життя.

Вакцинацію проти гепатиту В в першу добу виконано 141 (88 %) новонародженому. Не виконано вакцинацію через відмову у 20 (12%) дітей. 136 (84%) немовлят пройшли рекомендовані скринінгові обстеження на

фенілкетонурію, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцедоз. Відмовилися від скринінгу 25(16%) родин.

Підставою перебування новонароджених дітей більше 3–4 діб у стаціонарі була фізіологічна гіпербілірубінемія до 14 діб. У дітей після 1 місяця життя підставою для перебування в стаціонарі були: гострий ринофарингіт, гострий середній отит, гострий бронхіт, позалікарняна пневмонія. Всі немовлята, з числа перерахованих категорій, отримували симптоматичну терапію та/або антибактеріальну терапію, але на момент проведення лабораторного дослідження вони готувались до виписки.

I група дітей (n=161) була розділена за віком на Ia (n=113) (70%) та Ib (n=48) підгрупи. Всі діти Ia підгрупи були народжені у термін 38-42 тижнів вагітності. 101 (89%) дитина народилося природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 12 (11%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 92 (81,4%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 21 (18,6%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 10 (9%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 61 (54%) дітей - 3000-3499 г, у 35 (31%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 7 (6%) дітей - 4000-4500 г. Всі діти знаходилися у палатах спільного перебування й отримували грудне вигодовування за вимогою. Вакцинацію проти гепатиту В в першу добу виконано 98 (87 %) новонародженим. Не виконано вакцинацію через відмову у 15 (13%) дітей. 95 (84%) немовлят пройшли рекомендовані скринінгові обстеження на фенілкетонурію, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцидоз. Відмовилися від скринінгу 18(16%) родин. У 51(45%) дитини Ia підгрупи на третю добу розвинулась фізіологічна гіпербілірубінемія з показниками непрямого білірубіну, що не перевищували 150 ммоль/л на момент обстеження. Ранній період адаптації у новонароджених мав задовільні характеристики і не впливав на жовчоутворення, кишкове

травлення, білковий обмін, які були б здатні порушити цикл вітаміну К. За переважною більшістю досліджені новонароджені були оцінені як ті, що не мали гострих інфекційних захворювань, показники їх життєдіяльності були в межах норми. Діти мали регулярне сечовиділення та у всіх дітей відійшов меконій.

Також діти цієї підгрупи були поділені на підгрупи отримуючих вітамін К₁ (n=38) та не отримуючих вітамін К₁(n=75). Діти, які отримали вітамін К₁ народилися у термін 38-42 тижнів вагітності. 35 (92%) дітей народилося природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 3(8%) дитини. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 33 (87%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 5 (13%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 1 (3%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 26 (68%) дітей - 3000-3499 г, у 10 (26%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 1 (3%) дітей - 4000-4500 г.

Діти, які не отримали вітамін К₁ народилися у термін 38-42 тижнів вагітності. 66 (92%) дітей народилося природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 9(8%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 59 (79%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 16 (21%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 9 (12%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 35 (47%) дітей - 3000-3499 г, у 25 (33%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 6(8%) дітей - 4000-4500 г.

Дітей Іб підгрупи обстежено 48(30%). Всі 48 дітей були народжені у термін 38-42 тижнів вагітності; 42 (88%) дитини народилося природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 6 (12,5%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на

п'ятій хвилині 10 балів було 40 (83%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 8 (17%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 4 (8%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 21 (44%) дітей - 3000-3499 г, у 20 (42%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 3 (6%) дітей - 4000-4500 г. Вакцинацію проти гепатиту В в першу добу та БЦЖ виконано 43 (90 %) новонародженим. Не виконано вакцинацію через відмову у 5 (10%) дітей; 41 дитина пройшла скринінгові обстеження на фенілкетонурію, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцидоз. Відмовилися від скринінгу 7(15%) родин. У 30 (63%) з них спостерігалась фізіологічна гіпербілірубінемія, з рівнем білірубіну в сироватці крові, який не перевищував критичний рівень, на момент обстеження 18(37%) дітей були здорові.

Діти цієї підгрупи були поділені на підгрупи отримуючих вітамін К₁ (n=24) та не отримуючих вітамін К₁(n=24). Діти, які отримали вітамін К₁ народилися у термін 38-42 тижнів вагітності. Природним шляхом народилося 22 (92%) дітей. Шляхом кесарева розтину було народжено 2(8%) дитини. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 19 (87%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 5 (13%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 2 (8%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 11 (46%) дітей - 3000-3499 г, у 10 (42%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 1 (4%) дітей - 4000-4500 г.

Діти, які не отримали вітамін К₁ народилися у термін 38-42 тижнів вагітності. Природним шляхом народилося 20 (92%) дітей. Шляхом кесарева розтину було народжено 4(8%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 21 (79%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 3 (21%). Всі діти, залучені до

обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 2 (8%) дітей при народженні становила від 2500 -2999 г, у 10 (42%) дітей - 3000-3499 г, у 10 (42%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 2(8%) дітей - 4000-4500 г.

Показник РІВКА-II визначили в сироватці крові 20 дітей, у 28 дітей визначили показники ПК та ще у 10 визначили показники РІВКА-II і ПК. Клінічний стан цих дітей був задовільний. Діти добре ссали, регулярно мали кашкоподібні випорожнення жовтого кольору.

У табл. 2.2 наведені показники загального крові у дітей I групи.

Таблиця 2.2 – Показники загального аналізу крові у I групи дітей

Показники крові, од. вим.	Ia (n=113)	Референтні показники [135]	Iб (n=48)	Референтні показники [135]
Гемоглобін, г/л	148,0±3,6	150-190	145,0±3,2	130-165
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,7±0,10	4,7-4,9	4,51±0,10	4,2-4,7
Кольоровий показник, ум. од.	1,00±0,10	0,85-1,15	1,00±0,10	0,85-1,15
Тромбоцити	280,0±31,1	200-430	291,0±30,5	200-360
Ретикулоцити, %	1,0±0,2	0,2-1	1,16±0,31	0,2-1
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,5±0,4	6-12,5	6,0±0,5	6-12,5
Паличко-ядерні, %	4,5±0,6	1-5	4,5±0,6	1-5
Сегменто-ядерні, %	23,4±1,3	35-55	28,6±1,3	17-30
Еозинофіли, %	3,5±0,4	1-4	2,12±0,24	1-4
Базофіли, %	0,2±0,1	0-1	0,2±0,1	0-1
Лімфоцити, %	61,1±1,4	30-50	58,2±2,6	40-60
Моноцити, %	7,3±0,4	6-14	6,4±0,2	5-12
ШОЕ, мм/год	7,4±1,1	1-10	6,12±2,00	1-10

За даними табл. 2.2, загальні показники периферійної крові дітей даної групи характеризувались фізіологічними рівнями кількості еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів. В лейкоцитарній формулі переважали лімфоцити, що властиво фізіологічному стану системи периферійної крові у цих дітей.

У табл. 2.2 наведені показники біохімічного аналізу крові у дітей I групи.

Таблиця 2.3 – Показники біохімічного аналізу крові у I групи дітей

Показники крові, од. вим.	Ia (n=113)	Референтні показники [135]	Iб (n=48)	Референтні показники [135]
Загальний білок, г/л	60,4±1,0	57-73	62,3±1,0	57-73
Білірубін загальний, мкмоль/л	165,3±17,1	160-170	101,3±17,6	100-110
Непрямий білірубін, мкмоль/л	135,0±12,1	130-135	71,2±12,6	65-90
Прямий білірубін, мкмоль/л	30,3±5,1	30-35	30,1±1,4	20-35
АлАт, ммоль/л*г	0,72±0,05	0,1-0,67	0,72±0,11	0,1-0,67
Тимолова проба, од	0,97±0,12	0-4	0,98±0,11	0-4

В біохімічному аналізі крові цієї групи дітей виявлено гіпербілірубінемію за рахунок підвищення концентрації непрямого білірубіну, що свідчить про наявність у частини малюків з цієї групи фізіологічної жовтяниці.

Кількість дітей II групи становила 63 (26%). З них дівчаток було 30 (48%), а хлопчиків 33 (52%). Природним шляхом у термін 38-42 тижнів вагітності було народжено 56 (88,9 %) дітей. Шляхом кесарева розтину було народжено 7 (11,1%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 50 (79,3%),

відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 13 (20,6%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Вага 4 (6%) дітей при народженні становила від 2500-2999 г, у 32 (51%) дітей - 3000-3499 г, у 21 (33%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 6 (10%) дітей - 4000-4500 г. У пологовому будинку 54 (87%) дітей отримали вакцинацію від гепатиту В та БЦЖ. Всім новонародженим провели скринінгові обстеження на фенілкетонурію, вроджений гіпотіреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром. У 15 (23,8%) дітей в періоді новонародженості спостерігалась фізіологічна гіпербілірубінемія. Вакцинацію продовжили згідно календаря щеплень.

Діти відповідали нормальним Z-score-графікам розвитку за антропометричними характеристиками. Їх психомоторний розвиток відповідав віку. Діти продовжували отримувати виключно природне вигодовування за вимогою. З них 19 (30%) – здорові діти, а 44 (70%) дитини перенесли ГРЗ: гострий ринофарингіт – 8 (13%), гострий середній гнійний отит – 12 (19%), гострий бронхіт – 16 (25%), гостру позаликарняну пневмонію – 8 (13%). Діти вперше після народження перенесли ГРЗ. На момент дослідження 38 дітей з 63 отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном в дозі 50-75мг/кг протягом 7-10 діб. Окрім цього діти отримали симптоматичне лікування такими препаратами, як парацетамол, (напочатку захворювання до 2-3 раз на добу не більше 1-2 діб), вушні краплі, амброксол, фізичний розчин для промивання носу, водний розчин вітаміну Д₃ для профілактики рахіту. Проте всі обстежені діти на момент виконання лабораторних тестів не мали скарг та готувались до виписки зі стаціонару. У 36 дітей цієї вікової групи визначили показник РІVКА-II у сироватці крові та у 27 дітей визначили показники ПК.

19 дітей віком від 29 - 90 діб життя були здорові і увійшли до контрольної групи. Всі вони народилися у 38-40 тижнів вагітності. Природним шляхом народилося 17 (89,5%) дітей, а 2 (11,5%) дитини –

шляхом кесарева розтину. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 15 (80%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 4 (20%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Вага 1 (5%) дітей при народженні становила від 2500-2999 г, у 10 (52%) дітей - 3000-3499 г, у 6 (32%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 2 (11%) дітей - 4000-4500 г. У пологовому будинку 18 (95%) дітей отримали вакцинацію від гепатиту В та БЦЖ. Всім новонародженим провели скринінгові обстеження на фенілкетонурію, вроджений гіпотіреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром. У 3 (16%) дітей в періоді новонародженості спостерігалась фізіологічна гіпербілірубінемія. Вакцинацію продовжили згідно календаря щеплень. Діти відповідали нормальним Z-score-графікам розвитку за антропометричними характеристиками. Їх психомоторний розвиток відповідав віку.

Загальна клінічна характеристика дітей дозволила нам стверджувати, що всіх їх об'єднував однаковий вік, характер вигодовування, задовільні показники клініко-лабораторних досліджень, а це дало підставу об'єднати їх у когорту за віком для дослідження особливостей становлення синтезу протромбіну у ранньому дитинстві.

Дітей в III групі дослідження було 20 (8%): 6 (30%) дівчаток та 14 (70%) хлопчиків. Всі діти народилися у термін 38-42 тижнів вагітності. Природним шляхом було народжено 18 (90 %) дітей. Шляхом кесарева розтину було народжено 2 (10%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 17(85%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 3 (15%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 1 (5%) дітей при народженні становила від 2500-2999 г, у 10 (50%) дітей - 3000-3499 г, у 7 (35%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 2 (10%)

дітей - 4000-4500 г. У пологовому будинку всі діти отримали вакцинацію від гепатиту В та БЦЖ, а також пройшли скринінгові обстеження на фенілкетонурию, вроджений гіпотіреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром. Період новонародженості був без особливостей. Вакцинацію продовжили згідно календаря щеплень.

Всі ці малюки достатньо збільшувалися в масі та зрості, не відставали в психомоторному розвитку, продовжували отримувати виключно грудне вигодовування, без будь-якого прикорму, мали задовільний стан, готувалися до виписки зі стаціонару. В 11 дітей цієї вікової групи визначили показник РІVКА-II у сироватці крові та у 9 дітей визначили показники ПК. Усі вони вперше перенесли ГРЗ: гострий ринофарингіт – 6 (30%), гострий середній гнійний отит – 4 (20%), гострий бронхіт - 8 (40%), гостру позалікарняну пневмонію – 2 (10%). 16 осіб отримали антибактеріальну терапію (цефтриаксоном) в дозі 50-75мг/кг протягом 7-10 діб, яка на момент виконання лабораторних тестів дослідження вже була закінчена. Всі діти отримали симптоматичне лікування такими препаратами, як парацетамол (напочатку захворювання до 2-3 раз на добу не більше), вушні краплі, амброксол, фізичний розчин для промивання носу, водний розчин вітаміну Д₃ для профілактики рахіту.

Показники загального аналізу крові у дітей II та III груп наведено в табл. 2.4.

За даними табл. 2.4, результати загального аналізу крові дітей II та III груп показники гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та лейкоцитарної формули не відрізнялись від референтних значень, що свідчить про те що загальний аналіз крові не мав запальних змін та був у межах вікової норми .

Показники біохімічного аналізу крові дітей II та III груп наведено в табл. 2.5

Таблиця 2.4 – Показники загального аналізу крові у дітей II та III груп

Показники крові, од. вим.	II (n=63)	Референтні показники [135]	III (n=20)	Референтні показники [135]
Гемоглобін, г/л	124,0±3,3	130-135	122,0±2,2	110-130
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,00±0,11	4,0-4,7	4,00±0,11	4,0-4,6
Кольоровий показник, ум. од.	0,94±0,10	0,85-1,15	0,94±0,10	0,85-1,15
Тромбоцити	292,0±30,9	210-400	295,0±32,3	180-400
Ретикулоцити, %	1,16±0,31	0,2-1	1,12±0,21	0,2-1
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,8±0,4	9-12	8,00±0,4	9-12
Паличкоядерні, %	4,00±0,51	1-5	4,00±0,61	1-5
Сегменто-ядерні, %	25,4±1,3	17-30	24,5±1,2	17-30
Еозинофіли, %	3,00±0,41	1-5	3,01±0,41	1-5
Базофіли, %	0,3±0,10	0-1	0,3±0,1	0-1
Лімфоцити, %	60,00±1,41	45-60	61,12±1,32	45-60
Моноцити, %	7,3±0,4	5-12	8,2±0,4	5-12
ШОЕ, мм/год	7,42±1,12	7-10	8,41±1,13	7-10

За даними табл. 2.5, в біохімічному аналізі крові дітей II та III груп не показники загального білірубіну, непрямого білірубіну, прямого білірубіну, загального білку, аланінамінотрансферази, тімолової проби не мали відхилень від референтних значень, що свідчить про нормальний стан білоксинтетичної функції печінки і це доказує відсутність впливу порушень з боку гепатобіліарної системи на дослідження рівня PIVKA-II в сироватці крові та показників протромбінового комплексу: протромбінового часу, протромбіну за Квіком та МНВ.

Таблиця 2.5 – Показники біохімічного аналізу крові у дітей II та III груп

Показники крові, од. вим.	II (n=63)	Референтні показники [135]	III (n=20)	Референтні показники [135]
Загальний білок, г/л	62,2±0,2	57-73	65,1±0,2	65-85
Білірубін загальний, мкмоль/л	20,1±0,3	3,4-20,7	20,3±0,7	3,4-20,7
Непрямий білірубін, мкмоль/л	17,3±0,1	2,56-17,3	17,2±0,6	2,56-17,3
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,8±0,2	0,83-3,4	3,1±0,1	0,83-3,4
АлАт, ммоль/л	0,66±0,11	0,1-0,67	0,66±0,12	0,1-0,67
Тимолова проба, од.	0,98±0,11	0-4	0,95±0,14	0-4

З дітей II та III груп було відокремлено IV групу дітей, які перенесли ГРЗ, кількістю 64 (26%) малюка. Всі вони народилися у 38-40 тижнів вагітності. Природним шляхом народилося 57 (89%) дітей, а 7 (11%) дітей – шляхом кесарева розтину. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 52(81%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 12 (19%). Всі діти, залучені до обстеження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага 4 (5%) дітей при народженні становила від 2500-2999 г, у 32 (50%) дітей - 3000-3499 г, у 22 (35%) дітей вага при народженні була 3500-3999 г, у 6 (10%) дітей – 4000-4500 г. У пологовому будинку всі діти отримали вакцинацію від гепатиту В та БЦЖ, а також пройшли скринінгові обстеження на фенілкетонурію, вроджений гіпотіреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром. У 12 дітей в періоді новонародженості спостерігалася фізіологічна гіпербілірубінемія. Вакцинацію продовжили

згідно календаря щеплень. Діти відповідали нормальним Z-score-графікам розвитку за антропометричними характеристиками. Їх психомоторний розвиток відповідав віку.

Ці діти отримали лікування з приводу таких гострих респіраторних захворювань, як гострий ринофарингіт – 14 (5,7%), гострий гнійний отит – 16 (6,5%), гострий бронхіт – 24 (9,8%), гостра позалікарняна пневмонія – 10 (4%).

З цих дітей 54 (22%) отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном в дозі 50-75 мг/кг протягом 7-10 діб : 4 (1,6%) – з приводу гострого ринофарингіту, 16 (6,5%) – гострого середнього гнійного отиту, 24 (9,8%) дитини пройшли лікування від гострого бронхіту та 10 (4%) – від позалікарняної пневмонії. Окрім цього діти отримали симптоматичне лікування такими препаратами, як парацетамол, (напочатку захворювання до 2-3 раз на добу не більше 1-2 діб), вушні краплі, амброксол, фізичний розчин для промивання носу, водний розчин вітаміну Д3 для профілактики рахіту. У 23 дітей цієї групи визначили PIVKA-II та у 31 дитини – показники протромбінового комплексу.

Для дослідження можливого впливу призначення пробіотичного препарату у вигляді спор *B.Clausii* провели відкрите, рандомізоване порівняльне клінічне динамічне дослідження 26 дітей, з яких 13 дітям після отримання ними курсу антибіотика цефтриаксона 7-10 діб був призначений препарат *B.Clausii* – основна група. Групу порівняння склали ще 13 дітей, які отримували антибіотик, але не приймали *B.Clausii*.

B.Clausii-суспензія для перорального призначення як лікарський засіб дозволена наказом МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.С. МОЗ України № UA /4 234/01/01 від 01.09.2010. 1 флакон (5мл) вміщує суспензію спорполірезистентних до антибіотиків штамів *Bacillus clausii* у концентрації 2×10^9 КУО у дистильованій воді.

Доведено, що препарат суспензії спор *Bacillus clausii* не проявляє патогенної активності. При внутрішньому прийомі препарат *Bacillus clausii*

відновлює кишкову мікрофлору, змінену в результаті лікування антибіотиками, які призводять до кишкового дисбіозу [136]. Окрім того, *Bacillus clausii* синтезує низку вітамінів групи В, тому препарат сприяє корекції дисвітамінозу, викликаному прийманням антибіотиків або хіміотерапевтичних препаратів. Завдяки метаболічній активності *Bacillus clausii*, використання препарату дозволяє досягти неспецифічного антитоксичного ефекту. Висока резистентність до хімічних та фізичних агентів спор *Bacillus clausii* дозволяє їм проходити неушкодженими крізь бар'єр шлункового соку в кишковий тракт, де вони перетворюються в активні клітини, вегетативні форми яких здатні безпосередньо продукувати значну кількість менакінонів. Вибір препарату був обумовлений тим, що штами *C*, *NC* і *T Bacillus clausii* здатні активно виробляти менакінони [15], що навіть використовується у виробленні харчового продукту Natto, який відомий саме через високу концентрацію в ньому вітаміну К.

Доцільність застосування даних пробіотичних штамів полягає ще й у тому, що вони здатні також запобігати антибіотико-асоційованій діарей [88].

За планом дослідження всім 26 дітям проведено дослідження протромбінового комплексу в динаміці 10-добового спостереження. Важливим критерієм залучення до дослідження був показник МНВ вище, ніж 1,3 од., що свідчило про порушення синтезу протромбіну внаслідок попереднього застосування антибіотика. Іншими критеріями залучення до дослідження були задовільний клінічний стан, коли дітей готували до виписки із стаціонару, наявність незмінених тестів гепато-біліарної системи. Умовою виключення була відмова від проведення лікування.

Таким чином, 13 обраних дітей з показником МНВ понад 1,3 од. отримали пробіотичний препарат на основі спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T Bacillus clausii* в кількості 2×10^9 колоніютворюючих одиниць (КУО) на добу протягом 10 днів. Ще 13 дітей, які теж мали показник МНВ понад 1,3 од., склали групу порівняння, оскільки після антибактеріального лікування пробіотичні препарати вони не отримували.

З 13 дітей, які отримували суспензію спор штамів мікроорганізмів *C. NC* і *T Bacillus clausii* (основна група), було 3(23%) дівчинки та 10 (77%) хлопчиків. Середній вік дітей становив $1,5 \pm 0,5$ міс. Всі ці діти знаходились виключно на природному вигодовуванні. З них отримали ін'єкцію вітаміну К 10 (77%) немовлят, не отримали – 3 (23%). Напередодні діти цієї групи пройшли лікування цефтриаксоном з приводу гострої респіраторної інфекції ринофарингіту – 3, гострого гнійного середнього отиту – 3, гострого бронхіту – 3. Інші 4 дитини лікувалися з приводу позалікарняної пневмонії. Антибактеріальна терапія призначалась із розрахунку 50–75 мг/кг на добу протягом 7–10 діб. Проміжок часу між скасуванням антибіотика та призначенням *Bacillus clausii* становив від 2 до 4 діб. Медіана МНВ цієї групи була суттєво підвищена до призначення *Bacillus clausii* і склала 1,8 (1,3;8) од. Це свідчило про прихований стан дефіциту (лабораторного) плазмових факторів згортання крові, насамперед фактора II (протромбіну) і фактора VII (проконвертину).

Досліджені групи перед початком дослідження не відрізнялись за показниками загального аналізу крові (табл. 2.6) та біохімічного аналізу крові (табл. 2.7).

Таблиця 2.6 – Показники загального аналізу крові ($M \pm m$) у дітей до призначення *Bacillus clausii*

Показники, од. вим.	Основна група, n=13	Порівняльна група, n=13	Референтні значення [135]
Гемоглобін, г/л	$135,2 \pm 3,2$	$132,3 \pm 1,9$	110-135
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,01 \pm 0,11$	$4,51 \pm 0,11$	4,2-4,6
Кольоровий показник, ум. од.	$0,94 \pm 0,13$	$0,91 \pm 0,11$	0,9-1
Тромбоцити	$290,0 \pm 30,9$	$295,0 \pm 31,2$	210-400
Лейкоцити, $10^9/л$	$7,5 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,2$	9-12
ШОЕ, мм/год	$7,42 \pm 1,12$	$4,13 \pm 0,91$	7-10

За даними табл. 2.6, результати загального аналізу крові дітей даної групи у своїй більшості характеризувались фізіологічними показниками системи еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та лейкоцитарної формули, що свідчить про задовільний стан немовлят.

За даними табл. 2.7, в біохімічному аналізі крові дітей цієї групи не виявлено суттєвих відхилень від норми.

Таблиця 2.7 – Показники біохімічного аналізу крові ($M \pm m$) у дітей до призначення *Bacillus clausii*

Показники, од. вим.	Основна група, n=13	Порівняльна група, n=13	Референтні значення [135]
Загальний білок, г/л	63,4±0,1	65,4±0,1	65-85
Білірубін загальний, мкмоль/л	19,1±0,6	20,2±0,3	3,4-20,7
Непрямий білірубін, мкмоль/л	17,1±0,2	17,0±0,2	2,56-17,3
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,0±0,4	3,2±0,1	0,83-3,4
АлАт, ммоль/л	0,66±0,12	0,67±0,14	0,1-0,67
Тимолова проба, од	0,97±0,11	0,96±0,13	0-4

Інші 13 дітей склали групу порівняння. Ці діти не отримували препарат *Bacillus clausii*. Група складалась з дітей із середнім віком $2 \pm 0,5$ міс. Всі немовлята отримували виключно природне вигодовування, профілактична ін'єкція вітаміну К була зроблена 7 (54%), не отримали вітамін К 6 (46%). Отримували лікування з приводу гострого гнійного середнього отиту 3 дитини, з приводу бронхіту – 3, а ще 7 дітей були реконвалесцентами гострої нешпитальної пневмонії. Антибактеріальна терапія цефтриаксоном цим дітям призначалась з розрахунку 50–75 мг/кг на добу протягом 7–10 діб, так само, як і в клінічній групі. Медіана МНВ в групі порівняння склала 1,8(1,3;8) од. Показники Ме ПК дітей перед призначенням

Bacillus clausii наведено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8 – Показники Me ПК дітей перед призначенням *Bacillus clausii*

Показники, од. вим.	Основна група, n=13	Група порівняння, n=13	P _u
МНВ, од	1,8 (1,3;8)	1,8 (1,3;8) ⁽³⁾	>0.5
ПТЧ, сек	22 (15,8;30)	21,5 (15,2;35) ⁽³⁾	>0.5
ПТ, %	33 (18;60)	33 (20;64) ⁽¹⁾	>0.5

Як свідчать дані таблиць 2.6 і 2.7, основна та порівняльна групи дітей значно не відрізнялись одна від одної, що дозволило мінімізувати можливість системної похибки планування дослідження впливу призначення *B. Clausii* на показники ПК.

2.2 Методи дослідження

Усі діти, які знаходилися під спостереженням, підлягали клінічному обстеженню. Пацієнтам проводили збір скарг та анамнезу, клінічний огляд та лабораторні методи дослідження, а саме загальний та біохімічні аналізи крові.

Для визначення концентрації PIVKA-II у сироватці крові використовували набори для імуноферментних аналізів PIVKA-II ELISAKIT (USA). Тести виконувалися в Науково-медичний лабораторний центр ЗДМУ (завідувач лабораторії - д.мед.н., професор Абрамов А.В). Кров для проведення аналізу збирали після інформаційної згоди батьків. Перед заморожуванням сироватку ретельно центрифугували при швидкості 3000 обертів у хвилину протягом 15 хвилин центрифугою ОПн-3М «ДАСТАН» і далі зберігали при температурі нижче - 50⁰С.

Імуноферментні дослідження проводили на аналізаторі «SirioS» виробництва SEACa/RADIM Company (Китай). Використовували допоміжні

лабораторні засоби: мікропланшетний інкубатор-шейкер TECO(USA) тип TC-92, термостат з функцією охолодження та нагрівання компанії «BIOSAN» Tin CH-100 (Латвія), дозатор піпетковий 8-канальний ДПМЦ 8-30-300 та дозатор піпетковий «BiohitProline» (Німеччина).

Для визначення показників протромбінового комплексу (ПК) в капілярній крові використовували пристрій CoaguChekXS (Німеччина), укомплектований оригінальними одноразовими тест-кюветами [110,111]. Тест-кювета CoaguChekXSPT містить ліофілізований реагент, активні компоненти якого включають тромбопластин та субстрат пептидів. При нанесенні проби капілярної крові тромбопластин активує коагуляцію, в результаті якої утворюється тромбін. Одночасно з цим електронним монітором починається вимірювання часу. Тромбін ензимів розщеплює субстрат пептидів, генеруючи електрохімічний потенціал. В залежності від часу його появи сигнал перетворюється за певним алгоритмом в одиниці виміру коагуляції (МНВ, протромбін за Квіком (%), ПТЧ-сек).

Для оцінки забезпечення діти матерів-годувальниць продуктами харчування за вмістом вітаміну К було опитано шляхом прямого анкетування 50 матерів-годувальниць у віці від 19 до 39 років, мешканців м.Запоріжжя.

Всі жінки на момент дослідження мали дітей віком від 1 до 6 місяців життя, які знаходились на виключно природному вигодовуванні. Опитані жінки знаходились у шлюбі, вважали себе здоровими, мали задовільні матеріально-побутові умови та, на їх погляд, правильне і здорове харчування.

Під час інтерв'ю жінки були повинні напевно згадати три останні добові раціони та за допомогою програми підрахунків, яка ґрунтується на інформації [40] щодо вмісту в продуктах харчування вітаміну К, підраховували його спожиту кількість у мкг.

Дієта годувальниць була проаналізована двічі: навесні та восени. Отримані дані були усереднені. Для підрахунку добового споживання вітаміну К використовували спеціально розроблену електронну програму для персонального комп'ютера – «калькулятор споживання вітаміну К», яка

ґрунтується на підрахунку споживаного вітаміну К, що відповідає конкретним споживаним стравам. За показниками типових добових раціонів, точно згаданих обстеженими жінками, розраховували середнє споживання вітаміну К за добу в мкг. Для оцінки харчової цінності продуктів і страв за вмістом вітаміну К використовували довідковий матеріал [40].

В роботі використані методичні підходи, рекомендовані установами санітарно-гігієнічного нагляду [137].

2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica for Windows 6.1 (ліцензія програмного пакету AXXR712D833214FAN5).

Характер розподілу змінних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Для показників варіаційних рядів, які відповідали нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка, здійснювали розрахунки середнього арифметичного (M), стандартної помилки середньої (m), стандартного квадратичного відхилення (δ). Використовували коефіцієнт варіації, як міру відносного розкиду випадкової величини.

Міжгрупові відмінності ознак оцінювали з використанням критерію t (Стюдента) для вибірок з нормальним законом розподілу та за критерієм Манна-Уїтні (u) при порівнянні вибірок з відхиленням від «нормальності» та χ^2 -Пірсона з поправкою Йетса, якщо значення в таблиці <5. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції Спірмена.

Визначали відношення шансів (OR) з розрахунком його 95% довірчого інтервалу (CI). Якщо відношення шансів перевищувало одиницю за модулем, це означало, що шанси виявити фактор впливу більші в групі з наявністю результату або фактор має зв'язок з імовірністю настання результату.

Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ GLU-ФОРМИ ПРОТРОМБІНУ (PIVKA-II) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДИТИНИ ТА СТАНІВ, ЯКІ МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ ПОРУШЕННЯ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ

Процеси посттранскрипційної активації функціонально активного протромбіну, або Glu-форми, безпосередньо залежать від білок-синтетичної функції печінки та забезпеченості організму вітаміном К. При цьому PIVKA-II або Gla-протромбін є достатньо надійним маркером недостатності вітаміну К в організмі дитини, тому що його аномальне накопичення в крові саме відповідає цієї недостатності та може впливати на синтез фізіологічно активного Glu-протромбіну як плазмового прокоагулянту. Оцінці цих важливих біохімічних показників ми присвятили наступні розділи роботи, звернувши увагу на залежність процесів від віку дитини.

3.1 Показники PIVKA-II у дітей перших шести місяців життя та чинники, які на них впливають

При аналізі 180 сироваткових показників концентрацій Glu-форми протромбіну, або PIVKA-II, у дітей, що відповідали критеріям включення в дослідження, встановлено факт значної варіації показників, які коливались від нормальних, відповідаючи значенням $< 40 \text{ Au/ml}$, до значно підвищених, переважно у дітей у віці до місяця за даними (рис.-3.1).

Виділили кілька вікових груп, що дозволило характеризувати концентрації Glu-протромбіну з позиції онтогенезу.

Іа підгрупу дітей склали 103 дитини. Дані імуноферментного аналізу свідчать, що більшість з них, а саме 70 дітей (68%), мали показники PIVKA-II вище встановленої норми (40 Au / ml). Серед них було 56 (54%) здорових дітей та 47 (46%) – з фізіологічною гіпербілірубінемією. Так, показники PIVKA-II в концентрації від 40 Au / ml до 49 Au / ml були виявлені у 52 дітей,

у 9 дітей показники PIVKA-II були від 50 Au / ml до 99 Au / ml, у 9 дітей – від 100 Au / ml і вище. Середні показники PIVKA-II у цих дітей становили $52,6 \pm 4,57$ Au / ml. При цьому варіабельність показників (CV) була 50,1%.

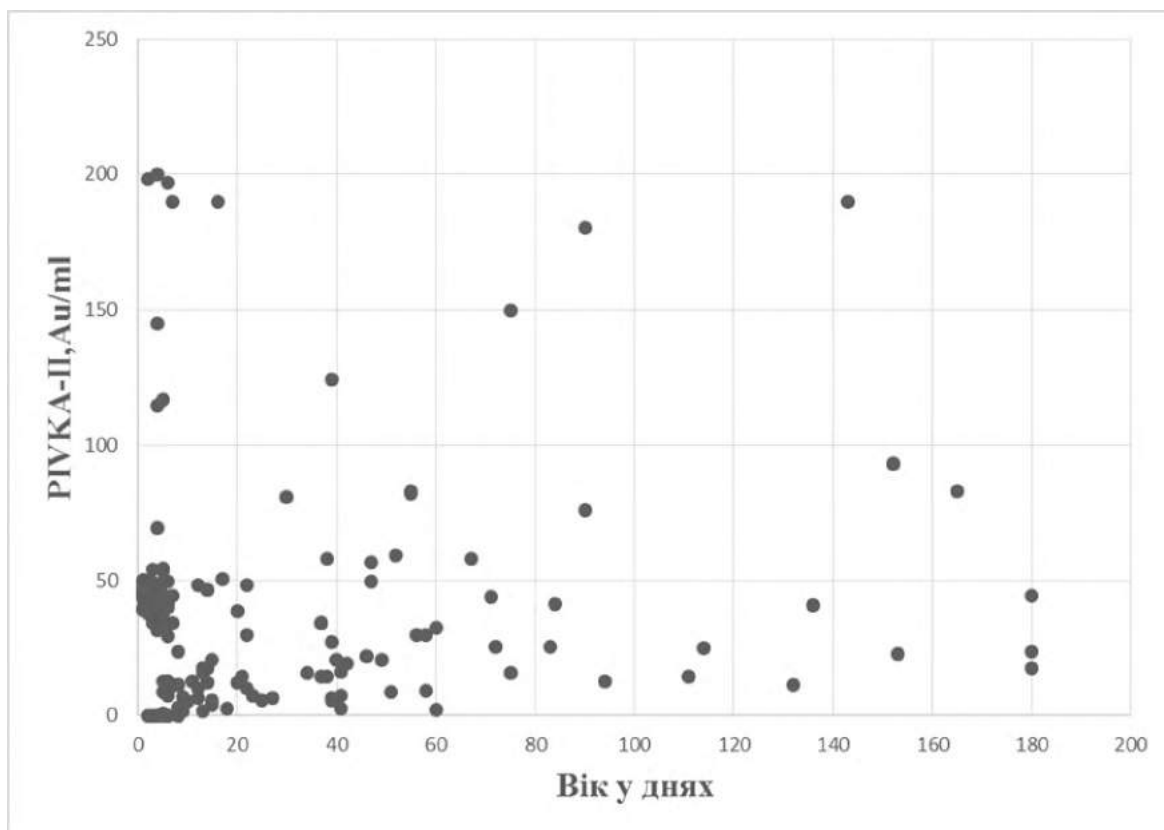


Рисунок 3.1 – Розподіл показників PIVKA-II в залежності від віку у 180 дітей від народження до 6 місяців життя

Іб підгрупа дітей належала до неонатального віку від 8 до 28 днів життя. До неї ввійшли 30 обраних дітей, які з моменту народження, як і інші діти, знаходились виключно на грудному вигодовуванні. Аналіз показників PIVKA-II у дітей цієї підгрупи свідчить, що, на відміну від показників, характерних для Ia, більшість з них, а саме 29 (98%), не перевищували за показниками PIVKA-II прийнятої норми 40 Au / ml. Середні показники PIVKA-II становили $18,64 \pm 6,45$ Au / ml. Таким чином, неонатальний період, за умов грудного вигодовування, характеризується поступовою нормалізацією підвищених після народження показників PIVKA-II, що

свідчить про становлення звичайних фізіологічних умов синтезу протромбіну.

II групу грудних дітей від 29 діб життя до 3 місяців (90 діб) життя склали 36 дітей. Аналіз показників сироваткової концентрації PIVKA-II цих малюків показує, що у 25 (69 %) з них лабораторні тести дорівнюють прийнятій нормі (не більше 40 Au / ml), в 11 (31 %) дітей показники PIVKA-II були вище норми (дорівнювали або були вище 40 Au / ml). Середні показники PIVKA-II склали $35,4 \pm 5,04$ Au / ml (CV=85,4%), тобто формально перебували у статистичних межах звичайних концентрацій glu-протромбіну. Але індивідуальний аналіз показників виявив, що перевищені фізіологічні значення PIVKA-II (від 40 Au / ml до 49 Au / ml) мали місце у 3 дітей, від 50 Au / ml до 99 Au / ml – у 4 дітей, вище 100 Au / ml – у 2 дітей. Таким чином, в цій віковій групі хоча переважну більшість (69 %) дітей склали ті, що мали нормальні концентрації PIVKA-II, але у 31% зустрічалися підвищені показники PIVKA-II, що потребує додаткового з'ясування.

Встановлено, що у 19 здорових дітей середні показники PIVKA-II були у межах норми і склали $26,5 \pm 6,3$ Au / ml (CV=103%), в той час як у 17 дітей реконвалесцентів гострих респіраторних захворювань показник склав $45,3 \pm 7,5$ Au / ml (CV=68,2%).

III групу склали 11 малюків, які перенесли ГРЗ, що обумовило призначення їм взяття крові з різних причин на клінічне дослідження. Всі вони на момент обстеження готувались до виписки зі стаціонару. Середні показники PIVKA-II становили $51,4 \pm 17,09$ Au / ml (CV=110%). Показники PIVKA-II від до 40 Au / ml були у 6 дітей, 40 Au / ml до 49 Au / ml у 2 дітей, від 50 Au / ml до 99 Au / ml – ще у 2 дітей, від 100 Au / ml і вище – в 1 дитини. Виникло питання, з чим саме було пов'язане підвищення вмісту PIVKA-II в сироватці крові у дітей: з перенесеним гострим захворюванням чи, можливо, із застосованою терапією. Ці гіпотези розглянути в табл. 3.1. – Характер розподілу негативних (<40 Au/ml) та позитивних (>40 Au/ml) тестів

PIVKA-II у дітей віком від 29 до 180 діб у дітей з гострими респіраторними захворюваннями та без них

Таблиця 3.1 – Характер розподілу негативних (<40 Au/ml) та позитивних (>40 Au/ml) тестів PIVKA-II у дітей віком від 29 до 180 діб у дітей з гострими респіраторними захворюваннями та без них

Групи	Кількість дітей, які перенесли ГРЗ (n=28)	Здорові діти (n=19)
Кількість дітей з негативним тестом PIVKA-II	17 (61%)	16 (84%)
Кількість дітей з позитивним тестом PIVKA-II	11 (39%)	3 (16%)
Примітка: відсоткова різниця у спостереженні ефектів – 0,3 %, $\chi^2=3$ (df=1), поправка за Йетсом – 1,97; p=0,08.		

Таким чином, як засвідчив проведений аналіз розподілу показників PIVKA-II в декількох вікових групах немовлят, найчастіше (68% випадків) у перші дні життя, а саме у ранньому неонатальному періоді, був зареєстрований високий вміст у крові Glu-форми протромбіну, що свідчить про існування онтогенетично обумовлених особливостей синтезу протромбіну як вітамін-К-залежного протеїну людини у ранньому дитинстві, насамперед пов'язаного з існуванням вродженого дефіциту вітаміну К.

Отже, аналіз розподілу показників, наведених на рис. 3.1, дозволив також відмітити, що, на відміну від типового зосередження значень лабораторних показників PIVKA-II у межах нормальних значень нижче 40Au / ml, в період життя після закінчення стану новонародженості суттєве значення також мають аномально високі показники, які зустрічаються у всіх вікових групах і за своїм багаторазовим повторенням не можуть бути розглянутими як артефакти. Можна припустити, що існують інші чинники порушень синтезу протромбіну, пов'язані з екзогенними причинами, насамперед із профілактичним призначенням після народження ін'єкційного

болюсу вітаміну K_1 , та з ендogenousним вітамін-К-дефіцитним станом, а саме із захворюваннями, які впливають, можливо, на стан печінки і білкового обміну, секрецію жовчі і кишкового всмоктування та, особливо, стан кишкового мікробіоценозу, його вітамін-К-синтезуючої функції. Розгляду цих питань ми присвятили наступні розділи роботи, вивчаючи особливості становлення системи протромбіну у віковому аспекті.

3.2 Вплив екзогенного введення вітаміну К на PIVKA-II у дітей неонатального періоду

При аналізі показників PIVKA-II у дітей в період новонародженості одним з головних критеріїв, за яким оцінювався вплив на показники PIVKA-II, був факт отримання або неотримання профілактичної внутрішньом'язової ін'єкції вітаміну K_1 одразу після народження.

За загальноприйнятою міжнародною та вітчизняною практикою, для профілактики геморагічної хвороби новонароджених (МКХ-10 P53) в перші години після народження та не пізніше першої доби життя внутрішньом'язово у передню поверхню стегна вводиться водний розчин вітаміну K_1 в об'ємі 0,1 мл, що дорівнює дозі 1 мг як одноразовий болюс.

За період проведення дослідження були зібрані примірники сироватки крові дітей періоду новонародженості, які отримали та не отримали вітамін K_1 .

Із загального масиву сироваткових концентрацій PIVKA-II були вилучені показники новонароджених немовлят, які далі були розподілені за ознакою «одержали» чи «не одержали» профілактичну ін'єкцію вітаміну K_1 .

Ці дані представлені на рис.3.2 – Графік розподілу показників концентрацій PIVKA-II (Au / ml) в залежності від віку в днях у 99 новонароджених, які не отримали вітамін К після народження. Та на рис 3.3 –

Графік розподілу концентрацій PIVKA-II(Au / ml) в залежності від віку у днях у 34 новонароджених після профілактичного введення 1 мг вітаміну K₁ одразу ж після народження.

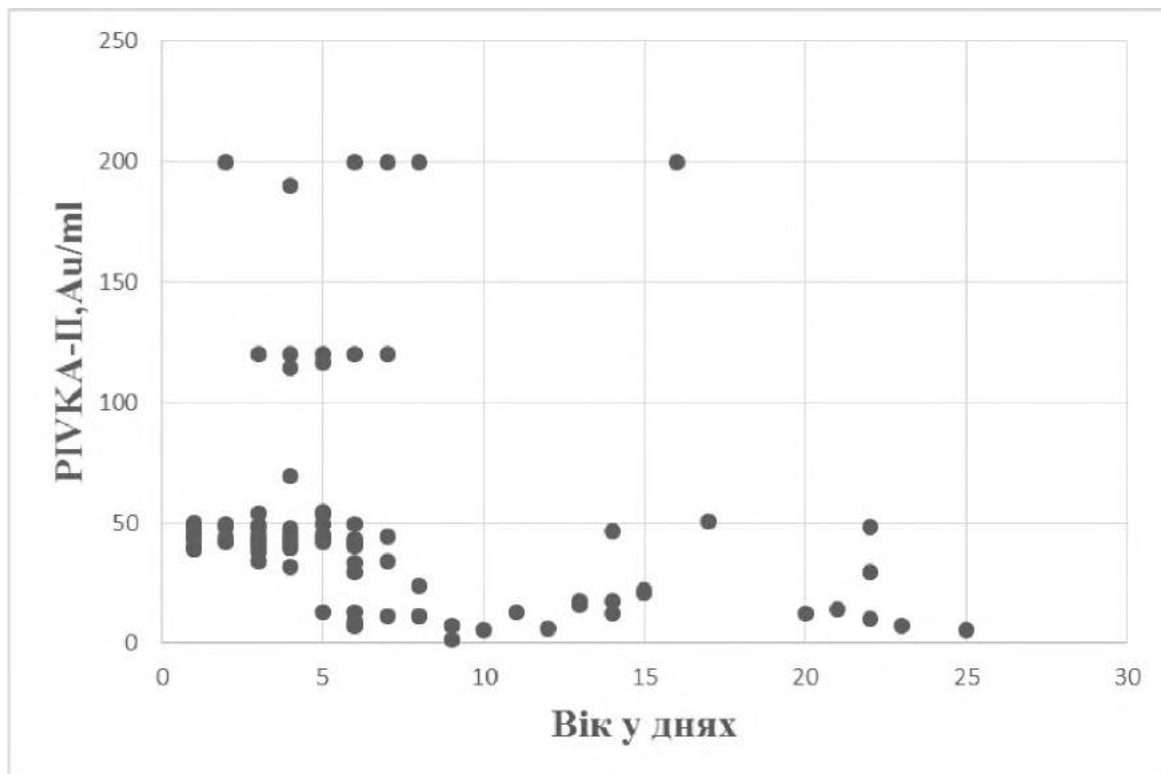


Рисунок 3.2 – Графік розподілу показників концентрацій PIVKA-II (Au / ml) в залежності від віку в днях у 99 новонароджених, які не отримали вітамін К після народження

На графіку (рис. 3.2) надані показники PIVKA-II 99 дітей у ранньому неонатальному віці (від народження до 7 діб життя) та неонатальному періоді (від 8 до 28-ї доби життя), які не отримали вітамін К. Ці результати відповідають висловленій раніше думці про поступовий шлях становлення протромбінового синтезу за умов існування вродженого дефіциту вітаміну К у новонароджених.

Серед дітей Ia підгрупи було 69 дітей, які не отримали вітамін К. У своїй більшості діти, а саме 49 (71%), мали показники PIVKA-II вище

встановленої норми (40 Au/ml): значення від 40 Au/ml до 49 Au/ml виявлені у 34 дітей, від 50 Au/ml до 99 Au/ml - у 4, від 100 Au/ml і вище – в 11. Лише у 20 (29%) дітей концентрації PIVKA-II перебували у межах норми і не перевищували 40 Au/ml. Середні показники PIVKA-II у цій віковій групі становили $56,6 \pm 4,9$ Au/ml. При цьому варіабельність показників була значною (CV=74,4%).

До Іб підгрупи дітей неонатального віку (від 8 до 28 діб життя) увійшли 30 дітей, які з моменту народження знаходились на виключно грудному вигодовуванні не отримали вітамін К після народження – 24 дитини, отримало – 6 дітей. Аналіз показників PIVKA-II у дітей цієї групи свідчить, що, на протилежність новонародженим у ранньому неонатальному періоді, більшість з них, а саме 29, мали нормальні показники PIVKA-II, які не перевищували показники прийнятої норми 40 Au / ml. Середні показники PIVKA-II становили $39,6 \pm 12,3$ Au / ml і були достовірно ($p < 0,05$) нижчими за показники дітей в ранньому неонатальному віці.

У дітей Іб підгрупи незалежно від прецеденту одержання профілактичного болюсу вітаміну К показники PIVKA-II стають у більшості випадків нормальними, що свідчить про поступову спонтанну нормалізацію циклу вітаміну К і встановлення звичайних механізмів синтезу протромбіну.

Принципово відмінні результати від даних, наведених вище, одержані у дітей Іа підгрупи, які отримали профілактичну ін`єкцію вітаміну К₁ (рис. 3.3).

Концентрація PIVKA-II у немовлят Іа підгрупи, які отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ відразу після народження, була в межах фізіологічної норми ($40,14 \pm 3,8$ Au/ml, CV=50 %). Це свідчить про створення депо вітаміна К в організмі дитини після проведення профілактичної внутрішньом`язової ін`єкції.

У Іб підгрупи було 6 дітей, які отримали вітамін К одразу після народження, концентрація PIVKA-II ще знижується і досягає $33,1 \pm 7,8 \text{ Au/ml}$ ($CV=57,7\%$).

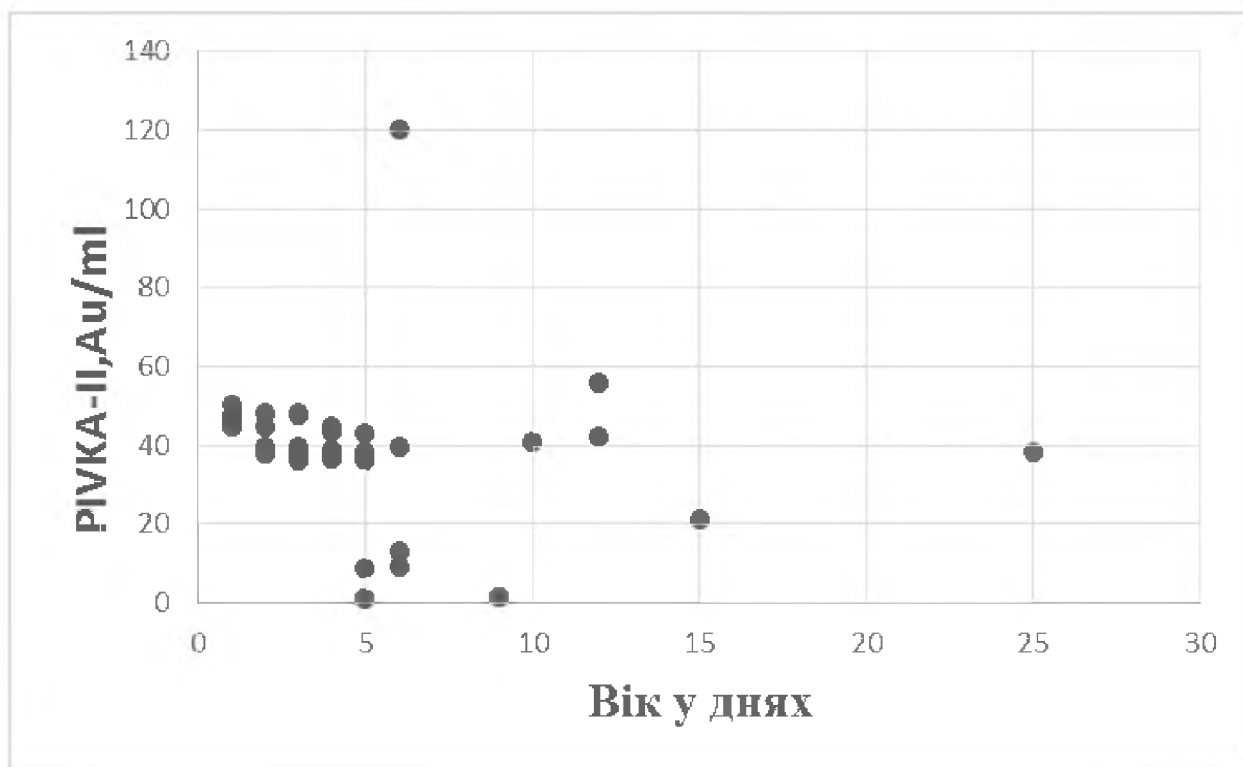


Рисунок 3.3 – Графік розподілу концентрацій PIVKA-II (Au / ml) в залежності від віку у днях у 34 новонароджених після профілактичного введення 1 мг вітаміну К₁ одразу ж після народження

Як свідчать дані табл. 3.2, одноразова ін'єкція вітаміну К₁ відразу після народження дитини суттєво впливає на частоту виявлення аномально підвищених концентрацій PIVKA-II у віці першого тижня життя. Необхідно відмітити, що у віці після 7 днів життя ця закономірність втрачається.

За даними, наведеними в табл. 3.2 – Характер розподілу негативних (<40 Au/ml) та позитивних (>40 Au/ml) тестів PIVKA-II у дітей Іа підгрупи в залежності від введення вітаміну К₁. Введення вітаміну К₁ істотно знижує шанси за співвідношенням випадків виявлення аномальних форм протромбіну, що відповідає зниженню ризиків виникнення прихованої коагулопатії у 4 рази (OR = 3,94; CI – 1,5-9,8; p=0,003) (рис.3.4)

Таблиця 3.2 – Характер розподілу негативних (<40 Au/ml) та позитивних (>40 Au/ml) тестів PIVKA-II у дітей Ia підгрупи в залежності від введення вітаміну K₁

Групи	Кількість дітей, які отримали віт. K ₁ (n=28)	Кількість дітей, які не отримали віт. K ₁ (n=75)
Кількість дітей з негативним тестом PIVKA-II	15 (54,0%)	17 (22,7%)
Кількість дітей з позитивним тестом PIVKA-II	13 (46,0%)*	58 (77,3%)*

Примітка: * – відсоткова різниця у спостереженні ефектів – 3,9%; $\chi^2 = 9,09$ (df=1); p=0,003.

Наведені дані свідчать, що у дітей Ia підгрупи, які отримали вітамін K, введення вітаміну K₁ суттєво знижує частоту виявлення PIVKA-II. Це свідчить, що ін'єкція вітаміну K₁, яка сприяє корекції вродженого вітамін-K-дефіцитного стану, прискорює синтез Gla-протромбіну.

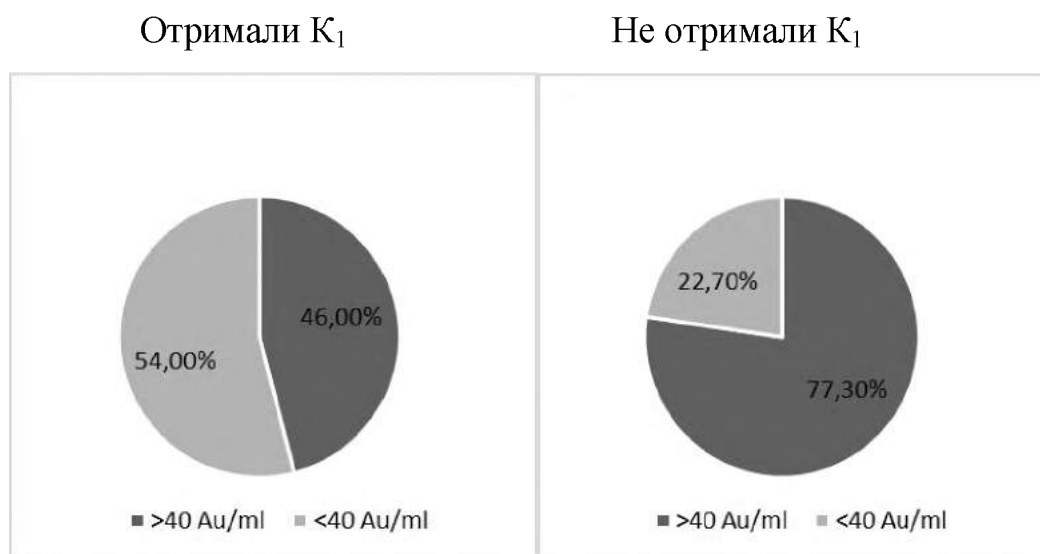


Рисунок 3.4 – Співвідношення кількості немовлят Ia підгрупи за позитивними та негативними тестами PIVKA-II в залежності від введення вітаміну K₁

У порівнянні з раннім неонатальним періодом в неонатальному періоді ситуація з виявленням Glu-протромбіну дещо змінюється (табл. 3.3, рис. 3.5).

Таблиця 3.3 – Характер розподілу негативних (<40Au/ml) та позитивних (>40 Au/ml) тестів PIVKA-II у Іб підгрупі дітей після введення вітаміну К₁

Групи	Кількість дітей, які отримали віт.К ₁ (n=6)	Кількість дітей, які не отримали віт.К ₁ (n=24)
Кількість дітей з негативним тестом PIVKA-II	3 (50%)	17 (71%)
Кількість дітей з позитивним тестом PIVKA-II	3 (50%)	7 (29%)

Примітка: відсоткова різниця у спостереженні ефектів – 0,4%; $\chi^2 = 0,94$ (df=1); поправка Йетса – 0,23; p=0,3

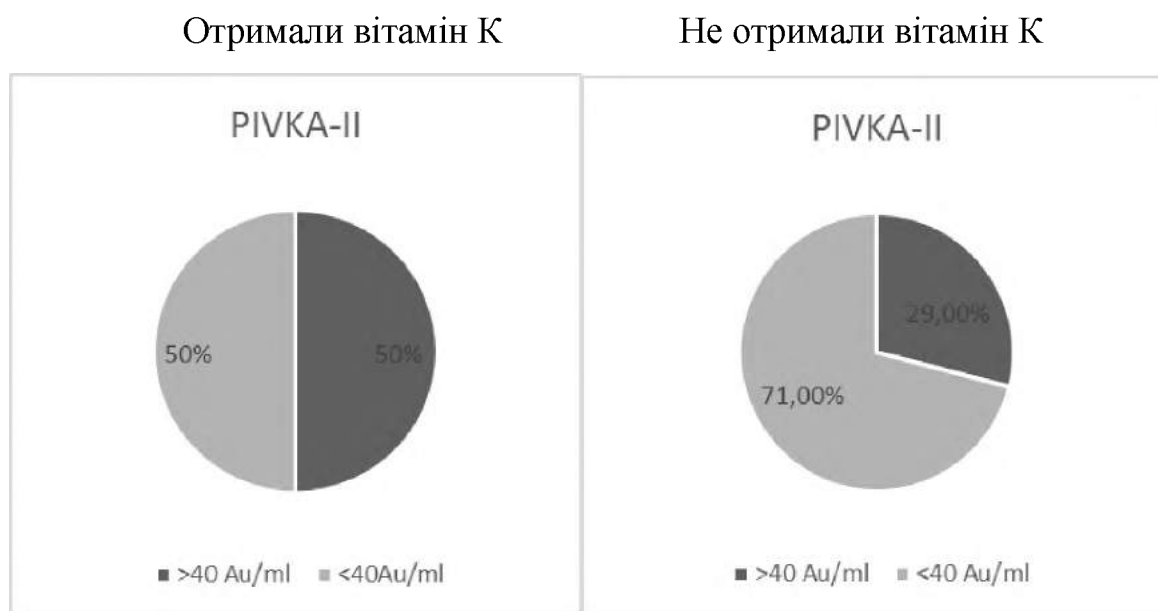


Рисунок 3.5 – Співвідношення кількості немовлят Іб підгрупи за позитивними та негативними тестами PIVKA-II в залежності від введення вітаміну К₁

Отримані дані свідчать, що ін'єкція вітаміну K_1 суттєво не впливає на розподіл позитивних або негативних тестів PIVKA-II у сироватці крові дітей пізнього неонатального періоду за частотою. У цьому контексті слід нагадати, що вітамін K_1 швидко елімінується з організму дитини після 7 дня життя. Але кількість позитивних та негативних PIVKA-II при значному переважанні фізіологічно нормальних за групами значень Glu-протромбіну виявляються майже однаковими. Таким чином, синтез протромбіну, як вітамін-К-залежного протеїну, залежить від інших джерел постачання вітаміну К. В умовах обмеження ресурсу грудного вигодовування, як це було встановлено протоколом дослідження, може бути припущено, що після досягнення немовлятами віку 28 днів постачання вітаміну К є можливим виключно за рахунок становлення діяльності мікрофлори товстого кишечника, спроможної постачати високоактивні менакінони. На цьому етапі дослідження, урахувавши те, що вітамін K_1 , введений у вигляді однієї ін'єкції, швидко елімінується в умовах триваючого дефіциту постачання вітаміну К з їжею у дітей, які знаходяться виключно на природному вигодовуванні, можна припустити, що існують інші механізми, які впливають на вітамін-К-залежний синтез протромбіну у немовлят. Їх дослідженню присвячені наступні підрозділи роботи.

Таким чином, отримані вище дані свідчать про те, що у 77,3% дітей раннього неонатального віку, які не отримали профілактичну ін'єкцію вітаміну K_1 спостерігався прихований дефіцит вітаміну K_1 (PIVKA-II дорівнював $56,6 \pm 4,9 \text{ Au/ml}$), тоді як у дітей раннього неонатального періоду, які отримали вітамін К після народження, такий дефіцит зустрічався лише у 46% новонароджених та середні показники PIVKA-II були значно нижче $40,14 \pm 3,8 \text{ Au/ml}$). У неонатальному віці вне залежності від профілактичного отримання чи ні вітаміну К спостерігалось подолання вродженого дефіциту вітаміну К про що свідчить нормалізація показників PIVKA-II сироватці крові. Середні показники PIVKA-II у дітей, які не отримали вітамін K_1 ,

становили $39,6 \pm 12,3 \text{ Au/ml}$ і $33,1 \pm 7,8 \text{ Au/ml}$ у новонароджених, які отримали вітамін K₁.

3.3 Дослідження станів, які можуть впливати на синтез Glu-форм протромбіну у дітей перших шести місяців життя

Протромбін, як і інші плазмові протеїни, утворюється в печінці. Тому в порушеннях синтезу протромбіну можуть відігравати важливу роль неонатальні порушення стану гепато-біліарної системи.

Проведено кореляційний аналіз між концентрацією PIVKA-II і показниками стану гепато-біліарної системи: загальним вмістом білірубину, активністю аланін-амінотрансферази, рівнем загального сироваткового білка, який опосередковано відповідає білок-синтезуючій функції печінки.

За клінічними ознаками досліджені діти не мали серйозних уражень печінки, ознак синдрому згущення жовчі та синдрому кишкової мальабсорбції. Неонатальна жовтяниця, значення якої для функціонування циклу вітаміну K вже було розглянуто в попередніх розділах, була кон'югаційного характеру, з'являлась не раніше 3-ої доби життя та була, можливо, такою ж самою залежною від віку онтогенетичною ознакою, як і вроджений дефіцит вітаміну K.

Як показали наші спостереження, загальний білірубін знаходився у межах, залежних від віку, але не перевищував 150 ммоль/л .

Як показали клінічні зіставлення, перебіг пологів, маса тіла дитини при народженні та інші анамнестичні ознаки, а також плазмові концентрації білірубину, його фракцій та активність печінкових трансаміназ не були асоційовані з підвищенням концентрацій PIVKA-II.

Коефіцієнти парної кореляції (R) між концентрацією PIVKA-II (Au/ml) і показниками стану гепато-біліарної системи надані в таблиці 3.4– Коефіцієнти парної кореляції показників PIVKA-II та гепато-біліарної системи

Таблиця 3.4 – Коефіцієнти парної кореляції показників PIVKA-II та гепато-біліарної системи

Показники	R	P
PIVKA-II та загальний білірубін	+0,18	0,2
PIVKA-II та АлАт	-0,09	0,53
PIVKA-II та загальний білок	+0,16	0,37

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.4, виявляється певна незалежність варіювання досліджених показників і відсутність взаємних впливів, так як кореляційні зв'язки дуже слабкі, коефіцієнти кореляції не беруться до уваги.

Таким чином, спостерігали відсутність впливів показників біохімічних аналізів крові: АлАт, загального білірубіну, загального білку на рівень PIVKA-II у обстежених дітей.

3.4 Становлення мікробіому товстого кишківника та призначення антибіотиків як чинників, які впливають на карбоксилювання протромбіну

Як свідчать отримані раніше дані, діти, старші 8 діб, демонструють спонтанну тенденцію до нормалізації показників PIVKA-II незалежно від прецедента отримання профілактичної дози вітаміну K₁. Як було висловлено раніше, це може бути пов'язано лише з початком вироблення менакінонів (вітамерів K₂) ендогенною флорою товстого кишківника немовлят за умов обмеженого харчового постачання. Але природне становлення мікрофлори може бути порушене застосуванням антибіотиків як найбільш впливовим чинником порушення стану мікробіому. Тому висловлено гіпотезу, що можливою причиною виявлення позитивних тестів PIVKA-II у грудних дітей, які отримують виключно грудне вигодовування, можуть бути саме наслідки застосування антибіотиків.

Графік розподілу показників PIVKA-II у дітей, які знаходились у задовільному стані, але напередодні отримали антибіотики і досліджені як

реконвалесценти за 3-4 доби після лікування, суттєво відрізнявся від усіх попередніх тим, що аномально підвищені значення тесту PIVKA-II зустрічались найчастіше і не мають тенденції згасати з віком. На рисунку 3.6 привертає увагу значна варіабельність показників, які досить часто значно перевищують показник норми - 40 Au/ml, у дітей, яким призначалась терапія антибіотиком цефтриаксоном. Встановлено, що показник PIVKA-II лише у 12 (52%) з них не перевищував прийнятої норми 40 Au / ml, проте в 11 (48%) дітей PIVKA-II був вище норми 40 Au / ml. Середні показники PIVKA-II становили $52,74 \pm 9,2$ Au / ml.

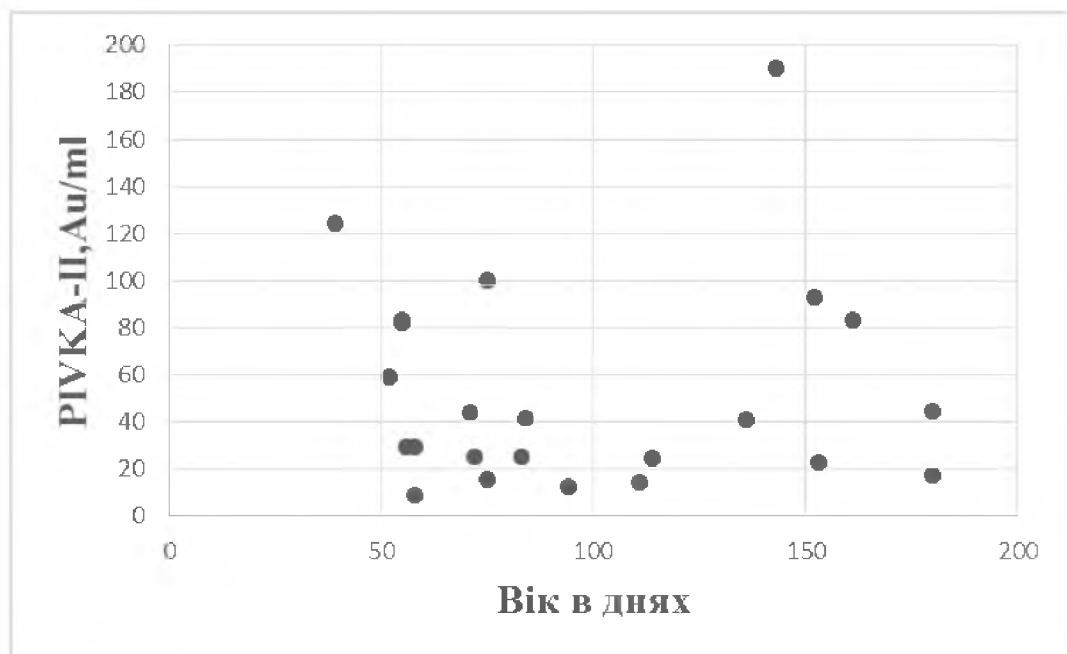


Рисунок 3.6 – Графік розподілу концентрацій PIVKA-II (Au / ml) у 23 дітей IV групи

Вплив антибактеріальної терапії на виникнення порушення карбоксилювання протромбіну підтверджений даними табл. 3.5– Вплив антибактеріальної терапії на показники PIVKA-II у дітей перших 6 місяців життя, реконвалесцентів після гострих респіраторних захворювань, та дітей без них.

Таблиця 3.5 – Вплив антибактеріальної терапії на показники PIVKA-II у дітей перших 6 місяців життя, реконвалесцентів після гострих респіраторних захворювань, та дітей без них

Групи	Кількість дітей, які отримали антибіотики (n=23)	Кількість здорових дітей (n=19)
Кількість дітей з негативним тестом PIVKA-II	12 (45,5%)	16 (77,3%)
Кількість дітей з позитивним тестом PIVKA-II	11 (54,5%)*	3 (22,7%)*
Примітка. * – Відсоткова різниця у спостереженні ефектів – 4,8%; $\chi^2=4,81$ (df=1); поправка Йетса = 3,47; p=0,03.		

Шанси мати підвищені показники PIVKA-II після антибактеріальної терапії у 3,7 рази вищі (OR = 4,8; CI – 1.11-21.47; p=0.03), ніж у здорових дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно грудне вигодовування. Це свідчить про ймовірний розвиток вітамін-К-дефіцитного стану, який можливо розцінювати як антибіотико-асоційований.

Таким чином, отримання антибіотиків у дітей віком від 30 до 180 днів було асоційоване із наявністю підвищених концентрацій PIVKA-II, що може свідчити про розвиток прихованого надбаного дефіциту вітаміну К, який поновлюється після народження.

3.5 Забезпеченість вітаміном К дієти матерів-годувальниць за даними анкетування

У зв'язку з цим дослідили середнє добове споживання вітаміну К матерів-годувальниць дітей, які знаходяться на виключно природному вигодовуванні.

Встановлено, що харчування матерів-годувальниць досліджуваного регіону (м.Запоріжжя) зазвичай не містить достатньої кількості вітаміну К. В таблиці 3.6 наведений зразок добового раціону такої жінки К., 32 років.

Таблиця 3.6 – Приклад добового раціону К., 32 років, жінки-годувальниці

Найменування страв	Кількість	Вміст вітаміну К в мкг	Вміст вітаміну К в 100 мкг
Сніданок			
Яечня	2 яйця	5,2	2,6
Олія	1 ст.л.	0,5	0,5
Хліб білий	30г	0,1	3,3
Вівсяна каша на воді	200г	1	0,5
Чай чорний з цукром	200г	7мкг	3,5
Обід			
Суп овочевий з картоплею	200г	5мкг	2,5
Каша гречана	200г	2,8	1,4
Курка відварна	100г	4	4
Хліб чорний	30г		
Чай чорний з цукром	200г	7	3,5
Вечеря			
Картопляне пюре з вершковим маслом	200г	12	6
Яловичина відварна	100г	1,6	0,8
Хліб білий	30г	0,1	3,3
Чай	200г	7	3,5
Всього	1810г	53,3 мкг на добу	35,4 мкг в 100г

Цей раціон зіставлено (табл. 3.7) з раціоном жінки П., 28 років, яка вживає продукти, багаті на вітамін К. Добова кількість вітаміну К в раціоні

цієї матері-годувальниці наближається до рекомендованої норми споживання вітаміну К - 120 мкг на добу.

Таблиця 3.7 – Приклад раціону жінки-годувальниці, який містить продукти, багаті на вітамін К

Найменування страв	Кількість	Вміст вітаміну К в мкг	Вміст вітаміну К в 100 мкг, або 1ст.л.
Сніданок			
Гречана каша	200 г	2,8	1,4
Салат з білокачанної капусти	100 г	60	60
Житній хліб	30 г	0,1	3,3
Банан	100 г	0,5	0,5
Чай чорний	200 г	7мкг	3,5
Обід			
Борщ	200 г	30,12 мкг	15,6
Картопляне пюре з вершковим маслом	200 г	5,2	2,6
Сосиска відварна	100 г	0,8	0,8
Житній хліб	30 г	0,1	3,3
Узвар із сухофруктів, яблук	200 г	0,4	0.2
Вечеря			
Сир	100 г	2,2	2,2
Яблуко	1 шт	7	3,5
Чай	200 г		
Всього	1700 г	109,8 мкг на добу	96,5 мкг

Користуючись довідковими даними [40], розраховані середні значення споживання вітаміну К в добових раціонах 50 жінок-годувальниць дітей, які були залучені до досліджень стану синтезу протромбіну.

Отримані дані свідчать, що жодна жінка-годувальниця не отримувала рекомендовані добові кількості вітаміну К в обсязі 120 мкг на добу. Середнє споживання вітаміну К на добу склало $61,0 \pm 3,5$ мкг з коливаннями від 26,3 до 99,2 мкг і лише незначно відрізнялося в залежності від пори року.

Отримані дані середніх значень споживання вітаміну К в добових раціонах 50 жінок-годувальниць були розподілені за квантилями. Значення нижнього квантиля (0-25%) склали 26,3-37,1 мкг, верхнього (75-100%) – 85,2-99,2 мкг.

Узагальнююча характеристика 7 (14%) представниць верхньої квантилі (75–100%) свідчить, що ці жінки вживають раціони, наближені до достатніх за вмістом вітаміну К. Ця група була представлена матерями-годувальницями, які інформовані в загальних рисах про значення вітаміну К і часто вживають продукти з його високим вмістом. В основному цю групу склали жінки, які мають вищу освіту, читають науково-популярну медичну літературу, цікавляться проблемами харчування.

Ще 23 (46%) матері-годувальниці, представниці 2-3-ї квантилій (25-75%), були недостатньо поінформовані про значення вітаміну К, але вживають продукти з його високим і помірним вмістом. Загальною характеристикою цих жінок було майже щоденне вживання борщу, тушкованої капусти, огірків, листя салату та іншої зелені. Середній вміст вітаміну К у цих жінок коливався від 37,2 до 85,1 мкг.

Нарешті 20 жінок (40%) представили групу матерів-годувальниць, які належали до нижньої квантилі (0-25%). У своїй більшості вони були недостатньо поінформовані про значення вітаміну К і не вживали продукти з його високим вмістом. Загальною характеристикою їх харчової поведінки були численні елімінаційні заборони вживання капусти, зелені, листових овочів з переважанням молока, каш і відвареного м'яса.

При аналізі дієт відмічено, що середній вміст вітаміну К в харчуванні жінок, які обмежені у споживанні листових, темно-зелених овочів та капусти, становить близько 30 мкг, що відповідає найменшому значенню. Тому з практичних позицій розрахунок добової кількості вітаміну К у жінок-годувальниць можливо здійснювати за формулою:

$$S=30+K,$$

де 30 (мкг) - це мінімальна добова кількість вітаміну К в раціоні годуючої груддю жінки, яка має білково-вуглеводний раціон, не збагачений продуктами-донаторами вітаміну К;

К – це сумарна вітамінна цінність продуктів, багатих на вітамін К, насамперед листових овочів та сої, яку доречно відзначати за існуючими довідковими даними.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що найкраще забезпечені вітаміном К ті жінки, які регулярно вживають в їжу листові овочі (салат, шпинат), а з готових страв – борщ і тушковану капусту, а також майже щодня кріп, петрушку, огірки. З позиції забезпеченості вітаміном К їм значно поступаються жінки, які харчуються одноманітно, іноді внаслідок необґрунтовано прийнятих елімінаційних дієт.

Далі був досліджений вплив добового харчового забезпечення годувальниць вітамерами К, у мкг, на стан протромбінового комплексу у дітей, яких вони годують, на засадах вивчення коефіцієнтів парної кореляції (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Коефіцієнти парної кореляції показників ПК та середнього споживання матерями-годувальницями вітаміну К, у мкг

Показники, од вим.	N	R	p
МНВ (од.)	21	- 0,24	>0,05
ПТЧ (сек.)	21	- 0,22	>0,05
ПТ(%)	21	0,17	>0,05

Хоча дослідження містило обмежену кількість кореляційних пар (21), одержані слабкі кореляційні зв'язки, які відповідають зниженню коагуляційного потенціалу ПК немовляти у разі харчового дефіциту вітаміну К у його матері-годувальниці.

Узагальнюючи наведені дані розробили алгоритм щоденного харчування матерів-годувальниць, який збагачений продуктами з вітаміном К (Додаток Г).

Таким чином, споживання матерями-годувальницями продуктів, які в тій чи іншій мірі мають в своєму складі вітамін К, впливають на показники протромбінового комплексу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [138-146].

РОЗДІЛ 4

ВІТАМІН-К-ЗАЛЕЖНІ ПОКАЗНИКИ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСУ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ 6 МІСЯЦІВ ЖИТТЯ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПРИРОДНЕ ВИГОДОВУВАННЯ

Проведені дослідження концентрацій PIVKA-II свідчать, що вітамін-К-дефіцитні стани у немовлят перших 6 місяців життя, які отримують грудне вигодовування, виникають досить часто. Тому слід очікувати порушення вмісту протромбіну, які відображають показники протромбінового комплексу.

Для уточнення значень показників протромбінового комплексу було обстежено 74 дитини, з них 37 (50%) хлопчиків та 37 (50%) дівчаток від народження до 6 місяців життя, які отримували виключно природне вигодовування. Гематологічне обстеження проводилося за допомогою коагулометра - COAGUCHEK XS. Треба відзначити, що деталізовані показники протромбінового тесту в залежності від факту отримання вітаміну К, характеру вигодовування у немовлят віком від першої доби до 6 місяців життя, які перебували в стаціонарі, в літературі не наведені. Тому у своїй роботі ми орієнтувались на дані [109] показників протромбінового комплексу у новонароджених і немовлят першого року життя, незалежно від характеру вигодовування, факту отримання вітаміну К та невизначеності умов проведення дослідження.

Показники протромбінового комплексу, за даними проведених нами досліджень, у високому ступені корелювали між собою та концентрацією PIVKA-II. При цьому МНВ, ПТЧ і PIVKA-II корелювали позитивно, тобто мали сильні кореляційні зв'язки (рис. 4.1, 4.2). Досить важливо, що кореляції відображають накопичення PIVKA-II, як чинника гіпокоагуляції, за рахунок змінення співвідношення активної форми протромбіну (G1a) і проміжної (G1c, або субстанції PIVKA-II).

Як встановлено, коагуляційний потенціал протромбіну у випадках накопичення PIVKA-II знижується, розвивається схильність до патологічної кровоточивості, а сам PIVKA-II проявляє властивості антикоагулянта [54].

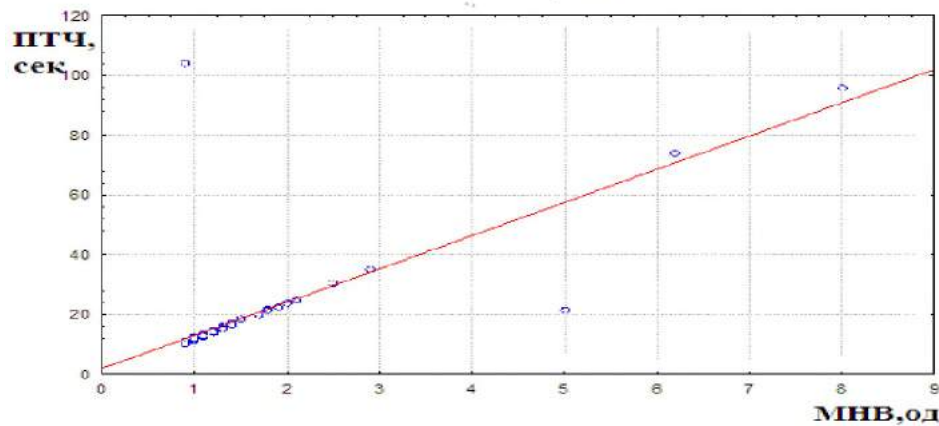


Рисунок 4.1 – Кореляційні зв'язки між МНВ та ПТЧ ($R = 0,86$; $p < 0,05$)

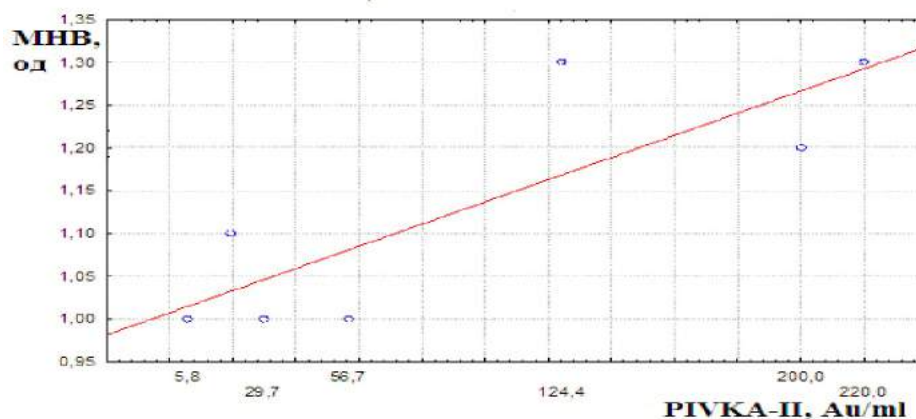


Рисунок 4.2 – Кореляційні зв'язки між МНВ і PIVKA-II ($R = 0,75$; $p = 0,05$)

Як показали наші спостереження, показники ПК мали значний паралелізм, що підтверджувалось їх взаємною кореляцією. Однак варіабельність показників у значеннях, наближених до пограничних,

впливала на лінійність кореляції. Таким чином, окремі параметри протромбінового комплексу можуть мати певну самостійну інформативність, що і підтвердили результати подальших спостережень.

4.1 Показники протромбінового комплексу немовлят в залежності від віку

Як відомо, важливу роль в неонатальному періоді має факт профілактичного введення вітаміну К. Проаналізували показники ПК у 38 дітей I групи, які отримали або не отримали вітамін К після народження. Для цього порівняли показники ПК у 27 дітей, які отримали внутрішньом'язову ін'єкцію вітаміну К₁ після народження з показниками 11 малюків, які не отримали цієї ін'єкції.

При аналізі показників ПТЧ дітей I групи, які отримали вітамін К, у 15 з 27 (55,6%) в умовах стаціонару спостерігали подовження ПТЧ більше 12,5 с, у інших 12 (44,4%) дітей цей показник був у межах референтних значень.

Загальний показник Me ПТЧ 13 (11,8; 15,5) с у дітей I групи, які одержали профілактичну дозу вітаміну К₁ хоча й формально дорівнював референтному показнику 12,5 с, тим не менш суттєво (більше, ніж у 2,5 раза) перевищував референтні показники верхньої (95-ї) перцентілі.

У 8 (73%) дітей з 11, які не отримали вітамін К₁ при народженні, значення Me ПТЧ становило 12,8 (11,5; 14) с і теж перевищували референтне значення при зіставленні верхньої діагностичної перцентілі (відповідно 30,0 та 14,6 с). Ці дані свідчать, що діти, які отримали вітамін К, схильні до значного подовження протромбінового часу.

Розгляд показників ПТЧ дітей II групи показав, що, як і в I групі, близько у половини з них – 11(41%) з 27 Me склала 13,5 (12,2; 16,5) с, що суттєво перевищувало референтне значення 12,3 с. Водночас спостерігалось подовження ПТЧ у значенні 95-ї перцентілі – 30 с, що вдвічі перевищувало рекомендовану вікову норму 14,6 с. Як і новонароджені, немовлята цієї

вікової групи мали певні тенденції до подовження протромбінового часу. Це відображено в табл. 4.1– Показник ПТЧ (с) в залежності від віку та отримання профілактичної ін'єкції вітаміну К₁ у дітей, які отримують природне вигодовування

Таблиця 4.1 – Показник ПТЧ (с) в залежності від віку та отримання профілактичної ін'єкції вітаміну К₁ у дітей, які отримують природне вигодовування

Групи дітей за віком	Віт. К після народження	n	Me (25-75)	5-та перцентіль	95-та перцентіль
I група	+	27	13(11,8;15,5)	10,9	35,2
	-	11	12,8(11,5;14)	11,1	21,4
II група		27	13,5 (12,2; 16,5)	10,9	30,0
III група		9	15,8 (13,1; 18,4)	10,4	22,4
Примітка 1. ПТЧ (сек) – протромбіновий час в секундах. Примітка 2. + отримали вітамін К при народженні. Примітка 3. - не отримали вітамін К. Примітка 4. Вірогідної різниці за Манном-Уїтні немає (p>0,05).					

ПТЧ у дітей III групи був самим тривалим - показники Me дорівнювали 15,8 (13,1; 18,4) с і перевищували референтне значення 12,5 с. При однакових показниках нижньої 5-ї перцентілі дослідженої групи та референтних значень (близько 10 с) верхні межі суттєво розрізнялись зі значним перевищенням 95-ї перцентілі дослідженої групи у зіставленні з референтною (22,4 та 15,0 с відповідно).

Показники ПТЧ, одержані нами за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора, співпадають з референтними даними інших дослідників при оцінці головних тенденцій (медіан) та 5-х перцентілей розподілу. На протилежність, у дітей всіх груп показники демонструють однакове подовження ПТЧ у значеннях 95-х перцентілей, що відповідає певному зниженню коагуляційного потенціалу плазми у немовлят, які знаходяться на виключному грудному вигодовуванні.

Дослідження ПК були продовжені вивченням плазмових рівнів ПТ. При аналізі показників ПТ дітей I групи, які отримали та не отримали вітамін К₁, спостерігали Me показників ПТ, які відповідали нижній межі референтних значень (табл. 4.2) і дорівнювали, відповідно, 84 та 92%. Приблизно такі ж самі показники спостерігались в II та III групах (відповідно, 81 та 86%). Тому досить очікуваними були низькі значення 5-х перцентілей, які в 2,5 – 3 рази поступалися референтним. Таким чином, встановлено важливу особливість дітей, які склали групи спостереження, а саме схильність до формування дефіциту вмісту ПТ в плазмі крові як найважливішого плазмового фактора згортання крові. Ці данні надані в таблиці 4.2. – Показник ПТ (%) в залежності від віку та отримання профілактичної ін'єкції вітаміну К₁ у дітей, які отримують природне вигодовування.

Таблиця 4.2 – Показник ПТ (%) в залежності від віку та отримання профілактичної ін'єкції вітаміну К₁ у дітей, які отримують природне вигодовування

Групи дітей за віком	Віт. К після народження	n	Me (25-75)	5-та перцентіль	95-та перцентіль
I група	+	27	84 (62, 102)	31	115
	-	11	92 (75, 105)	34	108
II група	+ -	27	81 (55, 98)	28	115
III група	+ -	9	86 (59, 87)	29	113
Примітка 1. ПТ (%) – протромбін за Квіком в відсотках. Примітка 2. + отримали вітамін К при народженні. Примітка 3. - не отримали вітамін К. Примітка 4. Вірогідної різниці за Манном-Уїтні немає ($p > 0,05$).					

МНВ зараз розглядають як один з найважливіших показників системи плазмових факторів гемостазу, який характеризує систему в цілому. За

допомогою сучасного гематологічного аналізатора були проаналізовані показники МНВ у дітей в залежності від віку (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показник МНВ (од.) в залежності від віку та отримання профілактичної ін'єкції вітаміну К₁ у дітей, які отримують природне вигодовування

Групи дітей за віком	Віт. К після народження	n	Me (25-75)	5-та перцентиль	95-та перцентиль
I група	+	27	1,1 (1; 1,3)	0,9	2,9
	-	11	1,1 (1; 1,2)	0,9	1,8
II група	+ -	27	1,1 (1; 1,4)	0,9	3
III група	+ -	9	1,1 (1,1; 1,3)	0,9	1,9
Примітка 1. МНВ (од.) – міжнародне нормоване відношення в одиницях. Примітка 2. + отримали вітамін К при народженні. Примітка 3. - не отримали вітамін К. Примітка 4. Вірогідної різниці за Манном-Уїтні немає ($p > 0,05$).					

Як свідчать дані табл. 4.3, показники МНВ відрізняються від попередньо досліджених параметрів ПК найменшою варіабельністю. В усіх обраних групах, незалежно від віку, стану профілактичного призначення філоквінону, діти, обстежені в умовах стаціонару, мали однакові показники із медіанами, дорівнюючими 1,1 од. Довірчі інтервали медіан перевищували рекомендовані за даними літератури показники 5-ї та 95-ї перцентилей в 1,5-2 рази в порівнянні з референтними значеннями. Тобто, відбувався координований «зсув» стану плазмової системи згортання крові в бік гіпокоагуляції. Ці особливості в найбільшому ступені були властиві дітям I та II груп. Після 3-х місяців схильність немовлят до гіпокоагуляції зменшувалась, але зовсім не зникала. Тому обговорення вимагає саме ця тенденція збереження схильності дітей до гіпокоагуляції, яку демонструють показники протромбінового комплексу не лише у дітей I групи, але й у дітей III групи. Стає зрозуміло, що немовлята цієї вікової групи продовжують залишатися в зоні високого ризику вітамін-К-дефіцитного стану, але не

вродженого за походженням, а більше надбаного за рахунок особливостей харчування виключно материнським молоком та, можливо, впливу захворювань, особливо в умовах лікування антибактеріальними препаратами. Одноразова профілактична доза філокінону на цей час елімінується без створення значущого фармакологічного депо. За умовами формування нами груп спостереження, коли всі діти перебували на виключно природному вигодовуванні, яке нездатне повністю задовольняти добові потреби дитини в вітаміні К, єдиним ресурсом отримання менакінонів у цих умовах може бути тільки формування мікробного біоценозу товстого кишківника, який складають мікроорганізми, здатні продукувати менакінони. Ймовірно, його становлення відбувається у віці приблизно 29-90 діб, що збігається, доречі, з часом нормалізації PIVKA-II, як показано в попередньому розділі роботи, і віддзеркалюється спочатку в подоланні вітамінного дефіциту і тільки пізніше в нормалізації показників протромбінового тесту.

Уточнені показники стану коагуляції у дітей першого півріччя життя, з урахуванням характеру вигодовування та за фактом призначення профілактичного болусу вітаміну К₁ можуть бути застосовані для дослідження стану згортання крові у немовлят, які перебувають у дитячих відділеннях лікарень.

Таким чином, проаналізував показники протромбінового комплексу у дітей перших шість місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні, з'ясували що найменшу варіабельність в досліджених групах має показник МНВ, але все одне спостерігався зсув системи згортання в бік гіпокоагуляції в більшій мірі у дітей I та II груп, у дітей III групи схильність до гіпокоагуляції зменшувалась. На відміну від цього показник ПТЧ однаково подовжувався у всіх вікових групах у значеннях 95- перцентілей, що свідчить про зниження коагулоційного потенціалу плазми. Проаналізував показник ПТ помітили, що в усіх вікових групах Me дорівнювали нижній межі референтних значень, що свідчить про схильність до формування дефіциту вмісту ПТ в плазмі крові, як одного з найважливіших плазмових факторів згортання.

4.2 Показники протромбінового комплексу у немовлят, які отримали лікування антибіотиками

Показники вітамін-К-залежних прокоагулянтних білків плазми крові у дітей перших місяців життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, істотно залежать від факту призначення цефалоспоринів III покоління – цефтріаксону в дозі 50-75мг/кг протягом 7-10 діб, про що свідчать дані табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Показники ПК у немовлят-реконвалесцентів гострих респіраторних захворювань: гострого ринофарингіту, гострого гнійного отиту, гострого бронхіту, які отримали лікування цефтріаксоном в порівнянні з показниками дітей-реконвалесцентів гострих респіраторних захворювань, які антибіотик не отримали

Групи дітей, показник	Отримали антибіотик (n=31)	Не отримали антибіотик (n=10)	P _u
Вік	29-180 діб	29-180 діб	
МНВ (од)	1,4 (1,1; 2,6)	1,1 (1; 1,4)	< 0,01
ПТЧ (с)	17 (12,2; 30)	12,9 (12,2; 18)	< 0,01
ПТ(%)	52,5 (29; 98)	88 (55; 98)	< 0,05

Як свідчить табл. 4.4, діти IV групи майже досягають показників протромбінового комплексу у дорослих за виключенням незначного подовження ПТЧ. Логічним поясненням цього факту може слугувати вплив активно функціонуючого мікробіому товстої кишки, який забезпечує потребу дитини у вітаміні К за рахунок продукування менакінонів. У свою чергу, мікробіом може бути легко пошкодженим впливом антибактеріальної терапії, про що і свідчать дані табл. 4.4. У відповідь на проведення неускладненого діареї і ушкодженнями печінці курсу антибактеріальної терапії цефтріаксоном у дітей, що знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, розвиваються

лабораторні ознаки гіпокоагуляції, достатньої для розвитку пізньої геморагічної хвороби новонароджених. Так, вміст ПТ після курсу антибактеріальної терапії складав лише 50% від норми, ПТЧ і МНВ збільшилися більше ніж у 2 рази, що характерно для дефіциту вітаміну К, у цьому разі придбаного.

Логічно виникає думка про необхідність корекції стану прокоагулянтних факторів плазми крові при проведенні антибактеріальної терапії у дітей, які годуються виключно грудним молоком.

Таким чином, проаналізували показники ПК та PIVKA-II у дітей, які отримали антибіотик з показниками дітей, які його не отримали спостерігається така закономірність, що показники МНВ та ПТЧ збільшились більше ніж у 2 рази, показник ПТ знизився та склав 50% від норми та підвищення рівня PIVKA-II, що характерно для дефіциту вітаміну К у дітей, які отримали антибактеріальну терапію. Діти, які не отримали антибактеріальну терапію, не мали змін показників протромбінового комплексу та PIVKA-II в бік гіпокоагуляції.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [147-149].

РОЗДІЛ 5

КОРЕКЦІЯ АНТИБІОТИКО–АСОЦІЙОВАНИХ ПОРУШЕНЬ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ ПРОБІОТИЧНИМ ПРЕПАРАТОМ *BACILLUS CLAUSII* НА ОСНОВІ СПОР ШТАМІВ *C, NC, T*

5.1 Корекція вітамін-К-залежних порушень синтезу протромбіну пробіотичним препаратом спор *Bacillus clausii*

Була здійснена терапевтична корекція асоційованих із застосуванням цефтріаксону порушень синтезу протромбіну шляхом призначення спор пробіотичних мікроорганізмів.

Застосування пробіотика у випадку антибіотико-асоційованих порушень кишкового мікробіому має певні переваги над використанням лише вітаміну К для корекції можливого придбаного вітамінного дефіциту. Вибір пробіотичного препарату було зроблено на користь *B. Clausii* у водній суспензії для перорального призначення у немовлят, яка вміщує спори у кількості 2×10^9 КУО. Мікроорганізми *Bacillus clausii*, які звичайно знаходяться у навколишньому середовищі і в кишківнику людини, не проявляють патогенної активності. Також доведено, що метаболічна активність *Bacillus clausii* дозволяє досягнути неспецифічних антитоксичних ефектів. Висока резистентність до хімічних та фізичних агентів спор *Bacillus clausii* дозволяє їм проходити неушкодженими крізь шлунковий бар'єр в кишковий тракт, де вони перетворюються в метаболічно активні вегетативні клітини [136].

Дослідження оцінки впливу терапії на показники протромбінового комплексу організовано шляхом спостереження 26 відібраних за критерієм включення $MNO > 1,3$ немовлят-реконвалесцентів після гострих респіраторних захворювань через 7 днів після закінчення курсу антибактеріальної терапії цефтріаксоном (внутрішньом'язово 50-75мг/кг). Діарейні розлади, порушення білірубінового обміну, білкових фракцій та

підвищення АЛТ або АСТ, а також одержання дітьми молочних сумішей для змішаного або штучного харчування, були критеріями виключення немовлят з дослідження. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Встановлено, що у всіх 26 дітей одночасно з підвищенням показника МНВ > 1,3, що свідчить про стан гіпокоагуляції крові, виявлялись й інші порушення протромбінового комплексу, а саме подовження ПТЧ та зниження ПТ.

Методом фіксованої рандомізації були обрані 13 пацієнтів, яким призначено пробіотичну пероральну терапію водною суспензією пробіотику з оригінальних флаконів в дозі 2×10^9 КУО спор *Bacillus clausii* 1 раз на добу терміном 10 діб - основна група. Ще 13 немовлятам, відповідним дітям попередньої групи за діагнозом, віком, статтю, характером антибактеріальної терапії та станом ПК пробіотики не призначались. Вони склали групу порівняння. Всі діти отримали стандартну терапію періоду реконвалесценції ГРЗ (зазвичай муколітики, вітамін Д₃ та фізичні методи лікування).

Динаміка показників протромбінового комплексу наведена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Показники Ме (25%;75%) ПК у дітей, які одержали *Bacillus clausii* протягом 10 днів спостереження

Показник, од. вим.	Основна група (n =13)		Група порівняння (n =13)		P _u
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	
МНВ (од)	1,8 (1,3; 8) ₍₁₎	1,0 (0,9; 1,3) ₍₇₎	1,8 (1,3; 8) ₍₂₎	1,2 (0,9; 1,4) ₍₈₎	< 0,01 _{(1),(7)} < 0,01 _{(2),(8)}
ПТЧ (с)	22 (15,8;30) ₍₃₎	12,4 (10,3; 15,8) ₍₉₎	21,5 (15,2;35) ₍₄₎	14,2 (11,3;16,5) ₍₁₀₎	< 0,01 _{(3),(9)} < 0,01 _{(4),(10)}
ПТ (%)	33 (18 ;60) ₍₅₎	95 (60; 115) ₍₁₁₎	33 (20;64) ₍₆₎	73 (55; 106) ₍₁₂₎	< 0,01 _{(5),(10)} < 0,01 _{(6),(12)} < 0,01 _{(7),(8)} < 0,01 _{(9),(10)} < 0,005 _{(11),(12)}

Як свідчить табл. 5.1 – Показники Me (25%;75%) ПК у дітей, які одержали *Bacillus clausii* протягом 10 днів спостереження свідчать про те, що для показників протромбінового комплексу як у основній групі, так і в групі порівняння була присутня явна тенденція до їх нормалізації після відміни антибактеріальної терапії, що відповідає властивостям кишкового мікробіоценозу відновлювати свій стан після депресивного впливу на нього антибактеріальної терапії. Треба наголосити, що паралельно з цим відновлюється здатність мікробіому кишківника до поліпшення забезпечення організму дитини менакінонами, що знайшло підтвердження у повній нормалізації вмісту вітамін-К-залежного протеїну – протромбіну, який на момент закінчення призначення пробіотику дорівнював показникам фізіологічної норми.

На протилежність, показники ПК у дітей групи порівняння, насамперед протромбін, залишились на низькому рівні. Динаміка показників ПК показана на рис. 5.1, 5.2, 5.3.

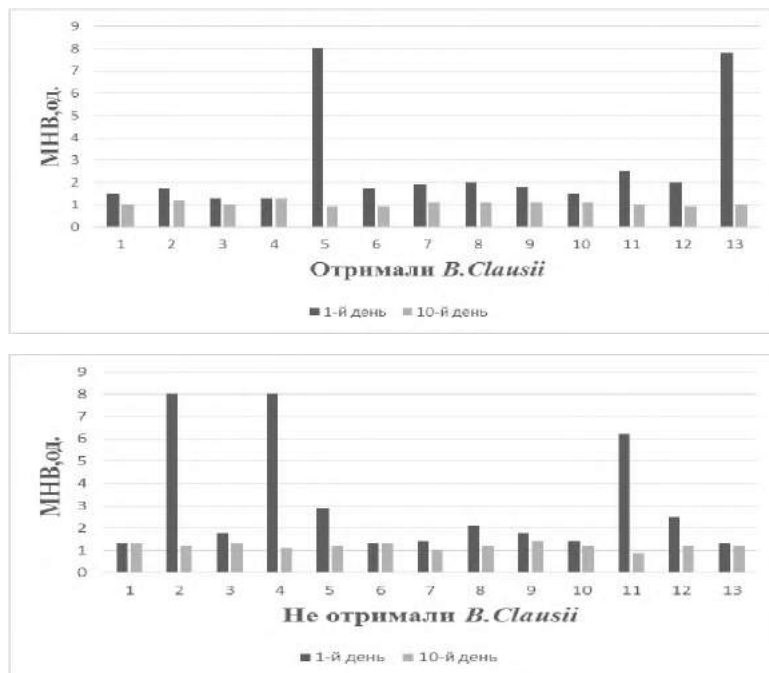


Рисунок 5.1 – Динаміка показників МНВ у дітей основної групи та групи порівняння

У всіх дітей, які отримували пробіотичну терапію, спостерігалась нормалізація показника МНВ. У дітей, які не отримували пробіотичну терапію, мала місце тенденція до нормалізації показників МНВ, але у 4 з 13 дітей показники МНВ на момент закінчення спостережень все ще перевищували 1,3 од.

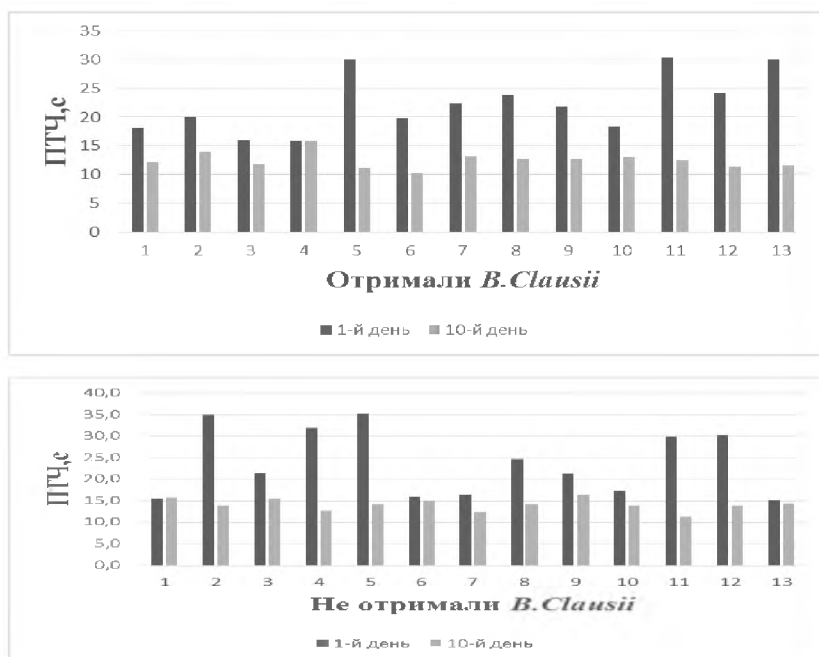


Рисунок 5.2 – Динаміка ПТЧ у дітей основної групи та групи порівняння

Дані, наведені на рис 5.2, свідчать про нормалізацію показників ПТЧ у 10 дітей з 13, яким була призначена пробіотична терапія у термін 10 діб. На протилежність, така динаміка спостерігалась лише у 3 з 13 дітей групи порівняння.

Як свідчать дані рисунку 5.3, найважливішим було ефективне відновлення ПТ в групі дітей, які одержали пробіотик. З наведених даних можна зробити висновок, що повна нормалізація показника ПТ протягом 10 днів терапії відзначена в 11 з 13 немовлят, тоді як серед хворих групи порівняння таких дітей було лише 3 з 13 (OR=18,33; CI=3,6-447; p=0,003).

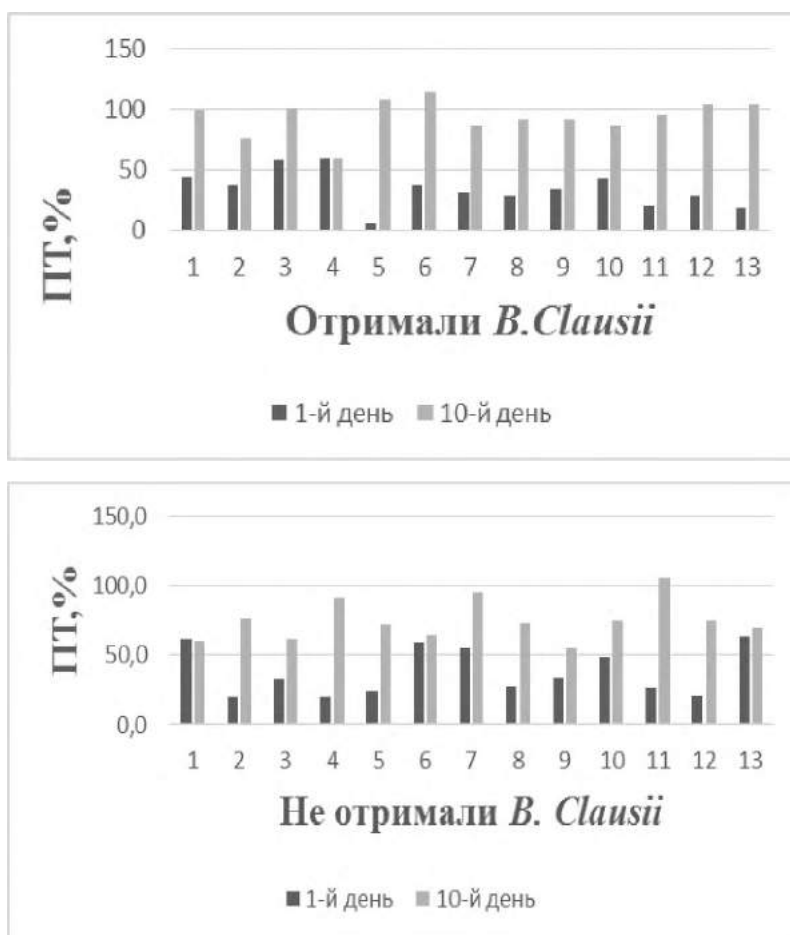


Рисунок 5.3 – Динаміка ПТ у дітей основної групи та групи порівняння

Таким чином, парентеральне застосування цефалоспоринового антибіотика III покоління цефтриаксону у дітей перших 6 місяців життя, які отримують грудне вигодовування, може вести до розвитку прихованого вітамін-К-дефіцитного стану, який проявляється значним підвищенням сироваткових концентрацій недокарбоксілюваного протромбіну (PIVKA-II), і водночас – зниженням вмісту ПТ та збільшення ПТЧ і МНВ. Застосування пробіотичного препарату на основі спор *Bacillus clausii* в добовій дозі 2×10^9 КУО протягом 10 днів сприяє у грудних дітей у віці 1-5 місяців, які отримали антибактеріальне лікування, повному відновленню вмісту протромбіну, в той час як у хворих групи порівняння він залишився зниженим.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [150-152].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Забезпечення та обмін вітамінів і нутрієнтів у дитини завжди мали надзвичайно велике значення для розуміння умов формування її здоров'я і традиційно належать до фундаментальних проблем педіатрії, які постійно вивчаються як в Україні Л.В. Квашніна [1], В.І. Похилько та інші [2], так і в країнах усього світу Darling A. L. [3], Husain M. [4], Peçanha M.B. [5], Davis R.L. [6] та інші.

На протилежність іншим жиророзчинним вітамінам, вивченню циклу вітаміну К приділено дещо менше уваги, в той час як досі залишається повністю незрозумілим певний парадокс між фактом народження здорової дитини та існуванням у неї дефіциту плазмових факторів згортання крові, синтез яких безпосередньо залежить від забезпеченості організму немовляти вітаміном К.

Дефіциту вітаміну К, як вже неодноразово підкреслювалось, може сприяти виключно грудне вигодовування. Кишкова мікрофлора, яка перебуває у становленні у дітей перших місяців життя, має досі невизначену роль в забезпеченні організму немовляти менакінонами. Кишкова мікрофлора може легко порушуватися внаслідок лікування антибіотиками Л.С.Овчаренко [13]. У зв'язку з цим ведеться дискусія щодо вибору препарату для ініціальної профілактики (філо-, менакінони або менадїон) [112] та підтримувальної вітамінізації в постнеонатальні періоди життя до введення прикорму [14]. Здається перспективним застосування пробіотичних мікроорганізмів, які спроможні не тільки сприяти становленню природної мікробіоти кишківника, але й виробляти ендogenous мікронутрієнти, в тому числі меноквінони [15]. Врешті потребує уточнення сучасний стан забезпеченості матерів-годувальниць нутрієнтами, в тому числі вітаміном К. У свою чергу, відповідна корекція дефіцитних раціонів у жінок може сприяти

покращенню умов підтримування циклу вітаміну К у маленької дитини, яка годується виключно грудним молоком.

Гемостаз в період раннього онтогенезу людини - надзвичайно мінлива система [153]. Прокоагулянтні плазмові білки починають синтезуватися в людини вже в ембріональному періоді, але до середини внутрішньоутробного періоду їх синтез дивним чином сповільнюється. Підсумком є той факт, що до моменту народження, дитина демонструє властивості гіпокоагуляції крові. Вітамін-К-залежні фактори II, IX і X згортання крові у новонароджених нижчі, в порівнянні з дорослими, і складають всього лише 50% від показників дорослих [153].

У наступні години після народження концентрація цих прокоагулянтів ще більше знижується, досягаючи мінімуму на 2-3-ю добу життя. Цей період онтогенезу можна назвати періодом «фізіологічної коагулопатії». Уповільнене згортання крові у новонароджених можна пояснити недостатньою функціональною зрілістю печінки, яка синтезує білкові фактори згортання не в повному обсязі, і надзвичайно низькою забезпеченістю плода та новонародженого в природних умовах вітаміном К і, відповідно до цього, розвитком дефіциту вітамін-К-залежних факторів згортання. Стан «фізіологічної гіпокоагуляції» протидіє ризику розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та локальних тромбозів, до яких схильні діти під час пологів і в ранньому післяпологовому періоді [154]. Механізми «транзиторної гіпокоагуляції» нагадують фармакологічну дію антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К (наприклад, варфарину), які використовують в клініці для зниження згортання крові. Повне становлення параметрів коагуляції і фібринолізу до рівня дорослих у грудних дітей відбувається тільки після 6 місяців [154].

Механізми розвитку дефіциту вітаміну К у новонароджених частково відомі. До них, в першу чергу, слід віднести природно низький транспорт вітаміну К через плаценту в антенатальному періоді. Обговорюється також відсутність достатньої мікробної популяції в кишківнику у немовлят після

народження, що виключає істотну дотацію менакінонів мікробного походження [42]. Нарешті, в розвитку дефіциту вітаміну К у немовлят має значення виключно грудне вигодовування, яке не задовольняє потреби дитини у вітаміні К [42].

Сучасний розвиток високоефективних лабораторних досліджень створив методологічний базис для дослідження особливостей становлення в ранньому онтогенезі дитини синтезу найважливішого вітамін-К-залежного фактора згортання крові – протромбіну. Водночас з показниками протромбінового комплексу і міжнародного нормованого відношення коагуляції (МНВ) можуть бути досліджені прояви субклінічного вітамін-К-дефіцитного стану, які ґрунтуються на визначенні плазмових концентрацій «недостатньо γ -карбоксильованого (Glu-) протромбіну», або PIVKA-II.

Таким чином, можна стверджувати, що існують необхідні умови для вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, запропонованої в даному дослідженні.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та корекція прихованого вітамін-К-дефіцитного стану у дітей перших місяців життя, які знаходяться на грудному вигодовуванні, шляхом дослідження рівня PIVKA-II, показників протромбінового комплексу та призначення пробіотичного препарату *Bacillus clausii*.

Задачі дослідження

1. Дослідити вміст PIVKA-II у сироватці крові доношених новонароджених і дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування, в залежності від болюсу філокінону після народження.

2. Визначити вміст у капілярній крові протромбіну, протромбінового часу та МНВ у доношених новонароджених і дітей перших 6 місяців в залежності від призначення філокінону.

3. Встановити вміст PIVKA-II у сироватці крові та протромбінового комплексу в капілярній крові у дітей перших 6 місяців життя, які отримували виключно природне вигодовування та антибактеріальну терапію.

4. Провести оцінку динаміки показників протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які одержали пробіотичний препарат *Bacillus clausii* після антибактеріального лікування.

5. На підставі отриманих даних анкетування матерів-годувальниць вивчити стан забезпеченості добових раціонів харчування філокінонами.

Моноцентрове, паралельне, проспективне дослідження сплановане із застосуванням розподілу дітей за віком, що дало можливість спостерігати онтогенетичні особливості становлення системи вітамін-К-залежних факторів коагуляції (протромбіну). Важливою умовою залучення дітей до дослідження була стандартизація умов постачання вітаміну К з їжею (виключно природне вигодовування). Частина дітей не отримувала профілактичну дотацію вітаміну К з ін'єкцією після народження, тому була можливість спостерігати природний та ятрогенно обумовлений перебіг становлення системи протромбіну. Додатково було проведене анкетування матерів-годувальниць м.Запоріжжя для визначення забезпеченості їх раціонів вітаміном К в сучасних умовах.

Для виконання завдань дисертаційного дослідження проведено визначення показників ПК в капілярній крові та PIVKA-II у сироватці крові у 244 дітей віком від народження до 6 місяців життя, які одержували виключно природне вигодовування.

Критерії включення у дослідження: вік дітей до 6 місяців; виключно природне вигодовування; відсутність змін в загальних аналізах крові; перенесені гострі респіраторні захворювання.

Умовами виключення були вади розвитку, судомний синдром, ураження гепато-біліарної системи, діарея; стани, які можуть впливати на дефіцит вітаміну К (муковісцидоз, целиакія, атрезія жовчовидільних шляхів, холестаза, неспецифічний виразковий коліт, застосування гемодіалізу),

лікування мами цитостатиками, протиепілептичними препаратами, варфарином, протизапальними препаратами; а також відмова від участі в дослідженні.

I група дітей (n=161) була розділена за віком на Ia (n=113) (70%) та Ib (n=48) підгрупи. У 51(45%) дитини Ia підгрупи на третю добу розвинулась фізіологічна гіпербілірубінемія з показниками непрямого білірубіну, що не перевищував 150 ммоль/л на момент обстеження. Ще 62 (55%) дитини були здорові та перебували під наглядом до виписки з пологового будинку. Ранній період адаптації у новонароджених мав задовільні характеристики і не впливав на жовчоутворення та кишкове травлення, білковий обмін, які були б здатні порушити цикл вітаміну К. За переважною більшістю досліджені новонароджені були оцінені як ті, що не мали гострих інфекційних захворювань, показники їх життєдіяльності були в межах норми. Діти мали регулярне сечовиділення та у всіх дітей відійшов меконій.

Дітей Ib підгрупи обстежено 48 (30%). Показник PIVKA-II визначили в сироватці крові 20 дітей, у 28 дітей визначили показники ПК та ще у 10 визначили показники PIVKA-II та ПК. Клінічний стан цих дітей був задовільний. Діти добре ссали, регулярно мали кашкоподібні випорожнення жовтого кольору. У 30 (63%) з них спостерігалась фізіологічна гіпербілірубінемія, з рівнем білірубіну у сироватці крові, який не перевищував критичний рівень, на момент обстеження 18(37%) дітей були здорові.

Дітей II групи було 63 (26%): 19 (30%) здорових та 44 (70%), що перенесли ГРЗ: гострий ринофарингіт – 8 (13%), гострий середній гнійний отит – 12 (19%), гострий бронхіт – 16 (25%), гостру позалікарняну пневмонію – 8 (13%). З них отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном на момент дослідження 38 дітей. У 36 дітей цієї вікової групи визначили показник PIVKA-II у сироватці крові та у 27 дітей визначили показники ПК. Окрім цього діти отримували симптоматичне лікування такими препаратами, як очні та вушні краплі, амброксол, фізичний розчин для промивання носу,

водний розчин вітаміну Д₃ для профілактики рахіту. Проте всі обстежені діти на момент виконання лабораторних тестів не мали скарг, перебували у задовільному стані та готувались до виписки зі стаціонару. Загальна клінічна характеристика дітей дозволила нам стверджувати, що всіх їх об'єднував однаковий вік, характер вигодовування, задовільні показники клініко-лабораторних досліджень, що дало підставу об'єднати їх у когорти за віком для дослідження особливостей становлення синтезу протромбіну у ранньому дитинстві.

Дітей III групи було 20 (8%). В 11 дітей цієї вікової групи визначили показник PIVKA-II у сироватці крові та у 9 дітей визначили показники ПК. Усі вони перенесли ГРЗ: гострий ринофарингіт 6 (30%), гострий середній гнійний отит – 4 (20%), гострий бронхіт 8 (40%), гостру позалікарняну пневмонію – 2 (10%). 16 осіб отримали антибактеріальну терапію (цефтриаксоном), яка на момент виконання лабораторних тестів дослідження вже була закінчена. Всі діти отримували симптоматичне лікування такими препаратами, як вушні краплі, амброксол, фізичний розчин для промивання носу, водний розчин вітаміну Д₃ для профілактики рахіту та фізіотерапію.

З дітей II та III груп було відокремлено IV групу реконвалесцентів гострих респіраторних захворювань кількістю 64 (26%) малюка. Ці діти отримали лікування з приводу таких гострих респіраторних захворювань, як гострий ринофарингіт – 14 (5,7%), гострий гнійний отит – 16 (6,5%), гострий бронхіт – 24 (9,8%), гостра позалікарняна пневмонія – 10 (4%).

З цих дітей 54 (22%) отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном: 4 (1,6%) – з приводу гострого ринофарингіту, 16 (6,5%) дітей – гострого середнього гнійного отіту, 24 (9,8%) дитини пройшли лікування від гострого бронхіту та 10 (4%) – від позалікарняної пневмонії. У 23 дітей цієї групи визначили PIVKA-II та у 31 дитини – показники протромбінового комплексу.

Для дослідження можливого впливу призначення пробіотичного препарату у вигляді спор *B.Clausii* провели відкрите, рандомізоване

порівняльне клінічне динамічне дослідження 26 дітей, з яких 13 дітям після отримання ними курсу антибактеріальної терапії цефтриаксоном був призначений препарат *B.Clausii* – основна група. Групу порівняння склали ще 13 дітей, які отримували антибіотик, але не приймали *B.Clausii*.

За планом дослідження всім 26 дітям проведено дослідження протромбінового комплексу в динаміці 10-добового спостереження. Важливим критерієм залучення до дослідження був показник МНВ вище, ніж 1.3 од., що свідчило про порушення синтезу протромбіну внаслідок попереднього застосування антибіотика. Іншими критеріями залучення до дослідження були задовільний клінічний стан, коли дітей готували до виписки із стаціонару, наявність незмінених тестів гепато-біліарної системи. Умовою виключення була відмова від проведення лікування.

Таким чином, 13 обраних дітей з показником МНВ понад 1,3 од. отримали пробіотичний препарат на основі спор штамів мікроорганізмів *S*, *NC* і *T Bacillus clausii* в кількості 2×10^9 колонії утворюючих одиниць (КУО) на добу протягом 10 днів. Ще 13 дітей, які теж мали показник МНВ понад 1,3 од., склали групу порівняння, оскільки після антибактеріального лікування пробіотичні препарати вони не отримували.

З 13 дітей, які отримували суспензію спор штамів мікроорганізмів *S*, *NC* і *T Bacillus clausii* (основна група), було 3 (23%) дівчинки та 10 (77%) хлопчиків. Середній вік дітей становив $1,5 \pm 0,5$ міс. Всі ці діти знаходились виключно на природному вигодовуванні. З них отримали ін'єкцію вітаміну К 10 (77%) немовлят, не отримали – 3 (23%). Напередодні діти цієї групи пройшли лікування цефтриаксоном з приводу гострої респіраторної інфекції ринофарингіту – 3, гострого гнійного середнього отиту – 3, гострого бронхіту – 3. Інші 4 дитини лікувалися з приводу позалікарняної пневмонії. Антибактеріальна терапія призначалась із розрахунку 50-75 мг/кг на добу протягом 7-10 діб. Проміжок часу між скасуванням антибіотика та призначенням *Bacillus clausii* становив від 2 до 4 діб. Медіана МНВ цієї групи були суттєво підвищена до призначення *Bacillus clausii* і склала

1,8(1,3;8) од. Це свідчило про прихований стан дефіциту (лабораторного) плазмових факторів згортання крові, насамперед фактора II (протромбін) і фактора VII (проконвертин).

Інші 13 дітей склали групу порівняння. Ці діти не отримували препарат *Bacillus clausii*. Група складалась з дітей із середнім віком $2\pm 0,5$ міс. Всі немовлята отримували виключно природне вигодовування, профілактична ін'єкція вітаміну К була зроблена 7 (54%), не отримали вітамін К 6 (46%). Отримували лікування з приводу гострого гнійного середнього отиту 3 дитини, з приводу бронхіту – 3, а ще 7 дітей були реконвалесцентами гострої позаликарняної пневмонії. Антибактеріальна терапія цефтриаксоном цим дітям призначалась з розрахунку 50-75 мг/кг на добу протягом 7 діб, так само, як і в клінічній групі. Медіана МНВ в групі порівняння склала 1,8 (1,3; 8) од.

Досліджені групи перед початком дослідження не відрізнялись за показниками загального та біохімічного аналізу крові.

Для оцінки забезпечення дієти матерів-годувальниць продуктами харчування за вмістом вітаміну К було опитано шляхом прямого анкетування 50 матерів-годувальниць, мешканців м.Запоріжжя.

Під час інтерв'ю жінки були повинні напевно згадати три останні добові раціони та за допомогою програми підрахунків, яка ґрунтується на інформації [40] щодо вмісту в продуктах харчування вітаміну К, підраховували його спожиту кількість у мкг.

Об'єктом опитування стали 50 здорових випадково відібраних жінок-годувальниць у віці від 19 до 39 років, які висловили згоду на опитування і які постійно проживають у центральному районі м. Запоріжжя. Всі жінки на момент дослідження мали дітей віком від 1 до 6 місяців життя, які знаходились на виключно природному вигодовуванні. Опитані жінки знаходились у шлюбі, вважали себе здоровими, мали задовільні матеріально-побутові умови та, на їх погляд, правильне і здорове харчування.

Дієта годувальниць була проаналізована двічі: навесні та восени. Отримані дані були усереднені. Для підрахунку добового споживання вітаміну К використовували спеціально розроблену електронну програму для персонального комп'ютера – «калькулятор споживання вітаміну К», яка ґрунтується на підрахунку спожитого вітаміну К, що відповідає конкретним споживаним стравам. За показниками типових добових раціонів, точно згаданих обстеженими жінками, розраховували середнє споживання вітаміну К за добу в мкг. Для оцінки харчової цінності продуктів і страв за вмістом вітаміну К використовували довідковий матеріал.

У 180 малюків визначили рівень PIVKA-II у сироватці крові. При проведенні аналізу розглянули розподіл показників PIVKA-II в залежності від віку дітей, залучених до дослідження. Було виявлено, що близько 68 % дітей Ia підгрупи мали високий вміст у крові Glu-форми протромбіну (PIVKA-II), вище 40 Au/ml, що свідчило про вроджений дефіцит вітаміну К. Дещо менш часто, а саме у 21% новонароджених у віці перших 8 днів життя, спостерігали таких хворих раніше Voos J. із співавторами [49] у 1989 р. Далі, за даними FR Greer (2001) [155], підвищені концентрації PIVKA-II були відмічені у 50% вивчених проб крові доношених новонароджених перших діб життя. Розбіжності можна пов'язати з удосконаленням техніки дослідження, коли на зміну електрофорезу прийшли методи ELISA. За даними більш пізніх, але дуже нечисленних досліджень, 48% дітей, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К після народження, мали високий рівень PIVKA-II (Chawla із співавт. (2007) [50]).

Сучасні дослідження Teguya M. із співавторами (2016) [51] свідчать про значну кількість новонароджених з прихованим дефіцитом вітаміну К, яка становить 45%, на основі виявлення у них позитивного PIVKA-II. Дані проведеного нами дослідження частково відрізняються від наведених вище літературних даних за рахунок кількісного переважання новонароджених, які профілактичний болюс вітаміну К не одержали.

Нами, як і в дослідженні FR Greer, було звернено увагу на нечисленні, але аномально високі показники PIVKA-II, які зустрічаються у віковій групі дітей 1-6 місяців та які не можуть бути розглянуті як артефакти. На думку зазначеного дослідника, дефіцит вітаміну К у цих дітей був цілком обумовлений дефіцитною за нутрієнтом дієтою матерів-годувальниць. Ця точка зору визнавалась протягом 20 років. Але наші дослідження, водночас із накопиченням останнім часом знань про фізіологію мікробіоценозу кишківника, дозволяють надати інше тлумачення факту розвитку дефіциту вітаміну К, маркером якого виступає підвищення концентрацій PIVKA-II у маленьких дітей. Дійсно, більшість матерів-годувальниць знаходяться на дієтах, дефіцитних за вітаміном К. Але незважаючи на природньо низький вміст філо- та менокінонів у грудному молоці [12], діти спонтанно відновлюють цикл вітаміну К у віці 1 місяця. Цей термін збігається із встановленням достатньо розвинутої мікробіоти кишківника з достатнім представництвом пулів мікроорганізмів, спроможних забезпечувати організм немовляти у разі навіть низької дотації менокінонами, як це відбувається в умовах виключно грудного вигодовування.

Висловлено також припущення, що існують інші причини порушення синтезу протромбіну, пов'язані з екзогенними причинами, насамперед із нехтуванням профілактичним призначенням ін'єкційного болюсу вітаміну К₁ дітям після народження. Врешті дефіцит вітаміну К у немовлят може виникати й на тлі ендогенних вітамін-К-дефіцитних станів: порушень стану печінки і білкового обміну, секреції жовчі і кишкового всмоктування та, особливо, стану кишкового мікробіоценозу, його вітамін-К-синтезуючої функції, насамперед при призначенні антибіотиків. Розгляду цих питань ми й присвятили наступні розділи дослідження.

Спостереження започатковані встановленням концентрації PIVKA-II у сироватці крові у дітей в залежності від проведення профілактики ГрХН вітаміном К₁.

Причини, через які діти не отримали ін'єкцію вітаміну К: необізнаність батьків з приводу життєвоzagрозливого стану – вітамін-К-залежної геморагічної хвороби, метою профілактики якої і є одноразове внутрішньом'язове введення вітаміну К₁, медико-соціальний предиктор, коли у 2014-2015 роках відбувалася зміна профілактичної парадигми щодо вітаміну К, а саме перехід з внутрішньом'язової ін'єкції вітаміну К₃ (вікасолу), відносно малокоштовного препарату, на більш дорогий препарат вітаміну К₁ – фітоменадіон. Врешті взагалі існує певний відсоток батьків, які відмовляються від профілактичних медичних втручань на тлі досі існуючих антивакцинальних настроїв.

Дітей Іа підгрупи було 69. У своїй більшості вони, а саме 49 дітей (71%), мали показники PIVKA-II вище встановленої норми (40 Au/ml). Значення від 40 Au/ml до 49 Au/ml виявлені у 34 дітей, від 50 Au/ml до 99 Au/ml – у 4, від 100 Au/ml і вище – в 11. Лише у 20 (29%) дітей концентрації PIVKA-II перебували у межах норми і не перевищували 40 Au/ml. Середні показники PIVKA-II у Іа підгрупі становили $56,6 \pm 4,9$ Au/ml.

До Іб підгрупи ввійшли 30 дітей, які з моменту народження знаходились на виключно грудному вигодовуванні і не отримали вітамін К₁ після народження–24 дитини, отримали вітамін К₁ – 6 дітей. Аналіз показників PIVKA-II у дітей цієї підгрупи свідчив, що, на протилежність Іа підгрупі, майже всі вони, а саме 29, мали нормальні показники PIVKA-II, які не перевищували показники прийнятої норми 40 Au/ml. Середні показники PIVKA-II становили $39,6 \pm 12,3$ Au/ml і були достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж показники дітей Іа підгрупи.

Принципово відмінні результати від даних, наведених вище, одержані у Іа підгрупі, які отримали профілактичну ін'єкцію вітаміну К₁. Переважна більшість (54%) спостережень концентрацій PIVKA-II у Іа підгрупі, які отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ були в межах фізіологічної норми і становили $40,14 \pm 3,8$ Au/ml (CV=50%).

Таким чином, PIVKA-II надає можливість вивчити поширеність прихованого вітамін-К-дефіцитного стану, який проявляє себе порушенням карбоксилювання протромбіну. Це порушення поширене у дитячому віці, насамперед серед дітей після народження, та має універсальний характер. При спостереженні дітей, які не отримали вітамін К, визначений природний перебіг становлення синтезу протромбіну у ранньому неонатальному віці, коли деякий час виявляється суттєве підвищення прекурсору протромбіну за рахунок недостатнього його карбоксилювання. Діти, які отримали вітамін К, демонструють швидку елімінацію PIVKA-II, що характеризує корекцію прихованого дефіциту вітаміну К. Вітамін К, введений з профілактичною метою, є, як і раніше, безальтернативним засобом подолання дефіциту, що дозволяє знизити ризик виникнення клінічно маніфестованої ГрХН.

У дітей Іб підгрупи концентрація PIVKA-II ще знижується і досягає $33,1 \pm 7,8$ Au/ml (CV=57,7%). Отримані дані збігаються з дослідженням FR Greer (2001), який довів, що після введення вітаміну К₃ (вікасолу) у вигляді ін'єкційного болюсу одразу після народження у дітей у віці 4 тижнів спостерігається нормалізація стану крові за тестом PIVKA-II.

Подальше дослідження показників Glu-протромбіну виявило спонтанне відновлення до рівня фізіологічних показників у дітей Іб підгрупи. Єдиним логічним поясненням цього процесу подолання існуючого прихованого дефіциту є становлення кишкової мікрофлори та формування пула мікроорганізмів, які продукують менокінони. Дослідження показників PIVKA-II у ранньому дитячому віці з виявленням аномально високих значень дозволило розглянути можливість дії ряду факторів, які здатні викликати персистенцію дефіциту вітаміну К або його відновлення.

При дослідженні концентрацій PIVKA-II у сироватці крові новонароджених ми помітили певний парадокс. Якщо у дітей, яким було введено профілактичну дозу вітаміну К₁ одразу ж після народження, у період після 8 діб, коли препарат вже еліміновано з організму дитини, встановлюються у більшості випадків звичайні концентрації PIVKA-II; так

само ж відбувається і у дітей, які вітамінопрофілактику не отримали. Таким чином, треба зробити висновок, що синтез протромбіну, як вітамін-К-залежного протеїну, залежить від інших джерел постачання вітаміну К. В умовах обмеження ресурсу грудного вигодовування, як це було обмежено протоколом нашого дослідження, може бути лише припущено, що після досягнення немовлятами віку 28 діб постачання вітаміну К є можливим виключно за рахунок становлення діяльності мікрофлори товстого кишківника, спроможної, на відміну від дорослих осіб [37], постачати фізіологічно необхідну кількість високоактивних менакінонів, які здатні підтримувати синтез протеїнів циклу вітаміну К.

Доречі, треба ще раз підкреслити, як у новонароджених, так і у немовлят на рівень плазмових концентрацій PIVKA-II чинники, пов'язані з розвитком синдрому згущення жовчі, порушень білковосинтетичної функції печінки та синдром її цитолізу, були виключені на засадах розрахунків коефіцієнтів парної кореляції між glu-протромбіном і загальним та прямим білірубіном, АЛТ та загальним сироватковим протеїном.

Згідно з дизайном дослідження PIVKA-II, останню за віком III групу становили діти, які перенесли нетяжкі гострі респіраторні захворювання, перебували у задовільному стані і готувались до виписки зі стаціонару. Зважаючи на те, що частина з них отримала антибіотикотерапію (цефтриаксон), а інша лікувалась без застосування антибактеріальних засобів, був виключений вплив саме захворювання на рівень протеїну PIVKA-II. Середні його значення у дітей, які перенесли ГРЗ, але не лікувались антибіотиками, – $34,8 \pm 14,5$ Au/ml. Разом з цим діти, які напередодні отримали курс антибактеріальної терапії, відрізнялись достеменно більш високими показниками PIVKA-II – $52,74 \pm 9,2$ Au/ml ($p < 0,05$). У зв'язку з тим, що ми не спостерігали ознак токсичного пошкодження печінки цефтриаксоном як за клінічними ознаками, так і на засадах дослідження у цих дітей так званих «печінкових тестів» (загального білірубіну та його фракцій, АлАТ, тимолової проби, загального білка), було

висловлено припущення, що розвиток набутої недостатності вітаміну К під час системної антибактеріальної терапії залежить від пошкодження мікробіоценозу кишківника. Важливість стану мікробіоценозу вже була доведена нами при обговоренні природнього подолання вродженого дефіциту наприкінці періоду новонародженості. Висловлене припущення збігається із новітніми даними літератури [26,27], в яких доведено, що грудні діти з тривалою діареєю на тлі антибіотикотерапії мають низькі плазмові концентрації вітаміну К і високі – PIVKA-II.

При дослідженні в капілярній крові показників ПТЧ, ПТ та, в меншій мірі, показника МНВ у дітей, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ після народження, у I групі виявили помірний дефіцит плазмових факторів коагуляції, який був обумовлений вродженим дефіцитом вітаміну К. Дослідження Теґуа М. із співавторами (2016) [51] свідчило, що застосування тесту МНВ виявляє лише 7% новонароджених з ознаками дефіциту плазмових факторів згортання крові. За даними нашого дослідження, в усіх обраних групах дослідження, незалежно від віку, стану профілактичного призначення філокінону, МНВ мало однакові показники із медіанами 1,1 од., що формально відповідало нормі. Але довірчі інтервали медіани перевищували рекомендовані за даними літератури показники 95-ї перцентилі в 1,5-2 рази, в порівнянні з референтними значеннями. Тобто, відбувався координований «зсув» стану плазмової системи згортання крові в бік гіпокоагуляції. Ці особливості були найбільш властиві дітям I та II груп. При аналізі показників ПТЧ дітей I групи, які отримали вітамін К₁, у 15 з 27 (55,6%) в умовах стаціонару спостерігали подовження ПТЧ більше 12,5 с, медіана незначно перевищувала референтні значення і дорівнювала 13 (11,8; 15,5) с.

У 8 (73%) дітей I групи, які не отримали вітамін К₁ при народженні, значення ПТЧ були близькими до попередніх – 12,8 (11,5; 14) с, і теж перевищували референтне значення за вищою перцентиллю. Ці дані

свідчили, що діти, які навіть отримали вітамін К, схильні до подовження ПТЧ.

Дослідження ПТЧ у II групі показало, що, як і в I групі, M_e дорівнює 13,5 (12,2; 16,5) с, що перевищувало референтне значення 12,3 с, а ПТЧ у III групі дітей був найтривалішим (показники дорівнювали 15,8 (13,1; 18,4) с.

Проведені спостереження засвідчили, що одержані нами за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора показники ПТЧ достатньо коректно збігаються з референтними даними інших дослідників при оцінці головних тенденцій (медіан) та 5-х перцентилей розподілу. На протилежність, у дітей всіх груп показники демонструють однакове подовження ПТЧ та збільшення МНВ у значеннях 95-х перцентилей, що відповідає певному зниженню коагуляційного потенціалу плазми у новонароджених і немовлят, які годуються виключно материнським молоком.

Медіани значень ПТ за Квіком дітей I групи, які отримали та не отримали вітамін К₁, дорівнювали відповідно 84 та 92%. Приблизно такі ж самі показники спостерігались і в II та III групах (відповідно, 81 та 86%, тобто на мінімальних показниках норми). Тому досить очікуваними були низькі значення 5-х перцентилей, які у 2,5 – 3 рази поступалися референтним. Таким чином, встановлено важливу особливість дітей, які склали групи спостереження, а саме схильність до формування дефіциту вмісту ПТ в плазмі крові як найважливішого плазмового фактора згортання крові. Якщо провести інтерполяцію отриманих даних на фізіологію дітей раннього віку, треба зазначити, що становлення мікробіоценозу кишківника, який відіграє найважливішу роль в забезпеченні грудних дітей менокінонами у віці до одержання ними продуктів прикорму або вітамінних додатків із фортифікованих молочних сумішей, впливає спочатку на подолання вітамінного дефіциту, що відображає нормалізація вмісту PIVKA-II у віці 1 місяця життя, і тільки потім протромбінового тесту.

Роль стану мікробіоценозу була опосередковано підтверджена можливістю покращення стану забезпеченості немовлят вітаміном К шляхом модуляції кишкової мікрофлори призначенням спеціалізованого пробіотичного препарату.

Як було зазначено вище, підвищені показники PIVKA-II у дітей, які отримали антибіотик – цефтриаксон, у зв'язку з гострим респіраторним захворюванням, були значно частішими порівняно зі здоровими дітьми, тобто призначення антибіотика дітям перших 6 місяців життя призводить до розвитку набутого вітамін-К-дефіцитного стану, який у дітей, отримуючих лише природне вигодовування, можна класифікувати як антибіотико-асоційований, у сенсі окремого патогенетичного стану або поновлення вродженого дефіциту вітаміну К.

Треба наголосити, що у немовлят віком від 1 до 6 місяців життя, за нашими даними, після курсу антибактеріальної терапії цефтриаксоном спостерігались лабораторні ознаки вітамін-К-залежних порушень ПК, не пов'язаних із токсичними ускладненнями цього препарату. Приховані порушення коагуляції виявлялись цілком достатніми для розвитку пізньої геморагічної хвороби. Дійсно, на момент закінчення терапії збільшення МНВ за медіаною досягало 1,8 (1,3; 8), подовження ПТЧ – до 22 (15,8; 96) с з одночасним зниженням протромбіну за Квіком до 33 (18;60)%.

Для корекції цього стану нами вперше було застосовано пробіотичний препарат *Bacillus clausii* на основі спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T*, які здатні продукувати менакінони [15], що може вважатися за альтернативний засіб корекції антибіотикоасоційованого вітамін-К-залежного стану.

Методом фіксованої рандомізації 13 пацієнтам з підвищеними (>1,3 од.) після закінчення курсу лікування цефтриаксоном у добовій дозі 50-75 мг/кг маси тіла протягом 7 діб, значеннями МНВ було призначено пробіотичну терапію в дозі 2×10^9 КУО спор *Bacillus clausii* терміном на 10 днів. Ще 13 немовлятам, відповідним першим за віком, показниками МНВ

(>1,3 од.), діагнозом та характером антибактеріальної терапії, пробіотики не призначалися. Вони склали групу порівняння.

Спостереження у динаміці показали, що як в основній, так і в порівняльній групах відзначалась явна тенденція до нормалізації показників ПК після відміни терапії. Це може бути пояснено здатністю мікрофлори кишківника до самовідтворення після припинення дії антибактеріального засобу з поліпшенням забезпеченості організму дитини менакінонами під час видужання. Але призначення пробіотичного препарату *Bacillus clausii* сприяло повній нормалізації вмісту вітамін-К-залежного протеїну – ПТ. За даними проведеного дослідження, повна нормалізація показника протягом 10-денної терапії відзначена в 11 з 13 немовлят, тоді як серед хворих групи порівняння таких дітей було лише 3 з 13 (OR=18,33; CI=3,6-447; p=0,003).

Отже, застосування пробіотичного препарату на основі спор *Bacillus clausii* в добовій дозі 2×10^9 КУО протягом 10 днів у дітей перших 6 місяців життя, які перебували на грудному вигодовуванні й отримали антибактеріальне лікування, не тільки сприяло покращенню стану кишечного біоценозу, але й приводило до відновлення вмісту протромбіну, нормалізації ПТЧ та МНВ.

Згідно з протоколом ESPAGHAN (2010) [156], вміст вітаміну К в грудному молоці не може вважатися фізіологічно задовільним щодо фізіологічних потреб дитини. За даними літератури [157], існує великий розбіг концентрації вітаміну К у зрілому жіночому молоці, який дорівнює 0,9-30 мкг/л. Вірогідно, вміст вітаміну в певній мірі може бути залежним від забезпеченості жінки цим нутрієнтом, а саме від характеру її харчування.

Вивчення чинників, які впливають на характер становлення синтезу протромбіну, неможливо уявити без аналізу забезпеченості вітаміном К молока годуючої матері. Хоча думки з цього питання достатньо суперечливі. З часів виходу роботи Greer із співавт. (2004) панувала думка про саме недостатній вміст менакінонів у жіночому молоці внаслідок харчових

обмежень годувальниць. Зараз активно підтримується погляд на взагалі недостатні концентрації вітамерів К у жіночому молоці [12].

При узагальненні результатів дослідження раціонів 50 жінок-годувальниць м.Запоріжжя за вмістом вітаміну К у їх добових раціонах було виявлено їх прагнення уникати вживання цілої низки продуктів, особливо рослинного походження, багатих на цей нутрієнт.

За даними бельгійського дослідження, здійсненого на засадах онлайн-опитування, середнє споживання вітаміну К у цій країні жінками, які годують, у 2018 році коливалось від 60 до 130мкг на добу [158]. За нашими даними [140,144], одержаними таким же чином, середнє споживання вітаміну К жінками-годувальницями, які проживають в індустріальному місті півдня України, суттєво не досягає фізіологічно рекомендованого рівня споживання 120 мкг на добу [44]. Тільки 14% опитаних жінок достатньо регулярно вживають в їжу продукти з високим вмістом вітаміну К, хоча і задовільняють свої фізіологічні потреби неповністю, вживаючи лише 85,2-99,2 мкг вітаміну К на добу. Ще 46 % жінок задовільняють потреби у вітаміні К на 25-75%. Їх споживання вітаміну К склало 37,2-85,1мкг на добу за рахунок вживання страв із капусти. Однак 40% жінок майже зовсім не вживають продукти з високим вмістом філокінонів. Споживання вітаміну К у них склало лише 26,3-37,1мкг на добу.

Відомо, що продукти, насамперед листові овочі, які багаті на вітамін К₁, здатні забезпечувати до 75-85% добової потреби у вітаміні К. Іншу частину складають менокінони тваринного походження. Але сучасні раціони годуючих жінок складаються за принципом свідомої або несвідомої елімінації свіжих овочів і формуються за принципами вживання м'ясо-молочних страв та злаків.

Хоча дотація вітамінів К₁ і К₂ з грудним молоком незначна, але, на нашу думку, фортифікація щоденного раціону матерів-годувальниць продуктами з високим вмістом вітаміну К дає змогу створити додатковий пул філокінону, який дитина потребує, якщо знаходиться на виключно грудному

вигодовуванні. Важливо підкреслити, що ці вітамери К пропонуються дитині в їх найбільш активній міцелярній формі грудного молока.

Таким чином, здорові діти, які народжуються у своїй більшості з вродженим дефіцитом вітаміну К, а далі одержують виключно природне вигодовування, у віці 1 місяця проявляють чітку тенденцію, незалежно від факту отримання профілактичної дози вітаміну К₁, до нормалізації стану прихованого гіповітамінозу К, який проявляє себе накопиченням у крові Glu-форми протромбіну. Діти отримують вітамін К з грудним молоком в недостатній кількості, тому зрозуміла активна участь кишкового мікробіому, який проходить своє активне становлення саме в цей період, у формуванні достатнього пулу вітаміну К за рахунок менакінонів, які і забезпечують синтез фізіологічно активної кінцевої форми протромбіну (Gla-протромбіну). Підтвердження цієї гіпотези знайдено при спостереженні показників PIVKA-II та ПК, як показників стану циклу вітаміну К в організмі, у дітей, які отримали курс антибактеріальної терапії (цефтриаксоном), який має можливість значно пригнічувати активність вітамінпродукуючих мікроорганізмів товстого кишківника та викликати вітамін-К-дефіцитні порушення синтезу протромбіну. Вперше відкореговане порушення протромбінового комплексу пробіотичним препаратом на основі спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T Bacillus clausii* в дозі 2×10^9 КУО на добу протягом 10 діб після одержання дитиною антибактеріальної терапії. Встановлено, що терапія приводить до нормалізації вмісту протромбіну у сироватці крові, в той час як діти групи порівняння, аналогічні за клінічними характеристиками, зберігали ознаки лабораторної гіпокоагуляції.

Висловлена також думка про те, що іншим ресурсом покращення балансу вітаміну К в ранньому дитинстві може бути оптимізація раціонів годуючих матерів з включенням до них темно зелених листяних овочів.

В ході виконання дисертаційного дослідження на підставі одержаних результатів були сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

1. Приховані вітамін-К дефіцитні порушення синтезу протромбіну у дітей перших шести місяців життя залишаються актуальною проблемою педіатрії, тому що можуть бути проявом розвитку пізньої геморагічної хвороби новонароджених. Особливе значення мають приховані вітамін-К-дефіцитні порушення синтезу протромбіну у дітей перших місяців життя, які одержують виключно природне вигодовування. Залишаються не вивченими питання щодо покращення діагностики та удосконалення корекції прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у дітей перших шести місяців життя в сучасних умовах. У дисертаційній роботі представлено розв'язання актуального завдання сучасної педіатрії щодо удосконалення підходів до діагностики та корекції прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування, шляхом визначення PIVKA-II у сироватці крові та показників протромбінового комплексу в капілярній крові, а також призначення пробіотичного препарату *B.Clausii*, який виробляє ендогенні менакінони.

2. У доношених новонароджених раннього неонатального періоду, які не отримували профілактичну ін'єкцію вітаміну К₁ одразу після народження, виявляється підвищення концентрації у крові некарбоксільованої форми протромбіну (Glu-форми або PIVKA-II) у порівнянні з показниками дітей, які цю ін'єкцію одержали ($56,6 \pm 4,9$ Au/ml проти $40,14 \pm 3,8$ Au/ml відповідно; $p < 0,05$), що свідчить про існування вродженого дефіциту вітаміну К.

3. У дітей неонатального періоду з 8 діб життя, які отримали або не отримали вітамін К₁ після народження, показники PIVKA-II нормалізуються до $33,1 \pm 7,8$ Au / ml та $39,6 \pm 12,3$ Au /ml відповідно, що свідчить про подолання вродженого дефіциту вітаміну К. Надалі здорові діти перших 6 місяців життя мають нормальні показники PIVKA-II (нижче 40 Au/ml).

4. Показники протромбінового комплексу у дітей періоду новонародженості, незалежно від введення вітаміну К, характеризуються спрямованістю в бік гіпокоагуляції, яка зберігається і у дітей у віці 1-3 місяця: ПТЧ 13,5 (12,2; 16,5) с, ПТ 81 (55; 98) %, МНВ 1,1 (1; 1,4) од. та 3-6 місяців: ПТЧ 15,8 (13,1; 18,4) с; ПТ 86 (59; 87) %; МНВ 1,1 (1,1; 1,3) од.

5. Антибактеріальна терапія (цефтриаксон в дозі 50-75мг/кг) впродовж 7 днів у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування, призводить до виникнення набутого вітамін-К-дефіцитного стану, що підтверджується збільшенням концентрації PIVKA-II до $52,74 \pm 9,2$ Аu/ml та показників протромбінового комплексу: МНВ до 1,4 (1,1; 2,6) од., ПТЧ до 17 (12,7; 30) с, на тлі зниження вмісту протромбіну за Квіком до 58 (29; 91) %.

6. Показники протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які одержали пробіотичний препарат *Bacillus clausii* у вигляді спор штамів *C*, *NC* і *T* в дозі 2×10^9 КУО на добу протягом 10 діб після антибактеріальної терапії цефтриаксоном, відновлюються до референтних значень, що підтверджується зміною вмісту ПТ з 33 (18; 60) до 95 (60; 115) %, в той час, як у дітей групи порівняння, яким пробіотик не призначався, зберігаються ознаки гіпопротромбінемії: рівень ПТ складає 73 (55; 106) %.

7. На підставі анкетування встановлено недостатній стан забезпеченості жінок-годувальниць філокінонами у 86% випадків за рахунок аліментарної нестачі листових та інших зелених овочів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям у першу добу після народження рекомендовано профілактичне введення вітаміну К в дозі 1,0 мг внутрішньом'язово в передньо-зовнішню ділянку стегна з метою профілактики ГрХН.

2. У немовлят від 1 до 6 місяців життя, які перебувають на виключно природному вигодовуванні, з метою визначення порушень у системі коагуляції доцільно використовувати такі показники протромбінового тесту: ПТ за Квіком – 30-114%, ПТЧ – 13,5-26 с, МНВ – 0,9-1,5 од., а також визначати показник PIVKA-II і при його концентрації вище 40 Au/ml діагностувати стан гіпокоагуляції.

3. Дітям після 28 дня життя, яким проводиться антибактеріальна терапія, рекомендовано одночасне призначення пробіотичної терапії в дозі 2×10^9 КУО спор *B.Clausii* перорально один раз на добу протягом 10 діб з метою попередження коагулопатії дітей раннього віку, асоційованої із застосуванням антибіотиків.

4. Жінкам-годувальницям з метою усунення аліментарного дефіциту вітаміну К доцільним є збагачення їх щоденного раціону темно-зеленими листовими овочами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Квашнина Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина Д у детей. *Здоровье ребенка*. 2013. № 7. С. 134–138.
2. Похилько В.І., Цвіренко С.М., Соловійова Г.О., Вплив забезпечення нутрієнтами в пренатальному і грудному віці на розвиток ожиріння у дітей *Современная педиатрия* 2016. №7. С.106-111.
3. Correlation of Serum Vitamin D Levels in Lactating Mothers and Their Infants /M.Husain, M. Verma, R. Jora et al. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol.22, N 6. P. 801–805.
4. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing / M. B. Peçanha, R. B. Freitas, T. R. Moreira et al. *J. Bras. Pneumol.* 2019. Vol. 45 (1). P. e20170431.
5. Davis R. L., Aksornsri A., Papachrisanthou M. M. Vitamin D screening variations in children and adolescents: Who should be screened ? *J. Pediatr. Nurs.* 2019. Vol. 9, N 2. P. 57–61.
6. Association between maternal vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) / A. L. Darling, M. P. Rayman, C. D. Steeret al. *Brit. J. Nutrition.* 2017. Vol. 117, N 6. P. 1682–1692.
7. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding / J. C. Phillippi, S. L. Holley, A. Moradet al. *J. Midwifery Womens Health.* 2016. Vol. 61, N 5. P. 632–636.
8. Eden R. E. , Coviello J.M. Vitamin K Deficiency. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Mar 29.*
9. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А. Дополнительное медикаментозное сопровождение антибактериальной терапии: необходимость или полипрагмазия? Часть 1. Пробиотики *Здоровье ребенка*. 2013.№7 С. 91-97
10. Volpe J. J. Intracranial hemorrhage in early infancy-renewed importance of vitamin K deficiency. *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 50. P. 545–546.

11. Барановский А. Ю. Диетология. СПб. : Питер, 2012. 893 с
12. Erick M. Breast milk is conditionally perfect. *Med. Hypotheses*. 2018. N 2. P. 82–89.
13. Prell C., Koletzko B. Breastfeeding and Complementary Feeding. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016. Vol. 113(25). P. 435–444.
14. Знаменська Т. К., Чуйко М. М. Поєднана профілактика пізньої геморагічної хвороби та рахіту у новонароджених та дітей грудного віку. Інформаційний лист Протокол № 3 від 29.10.2015 р
15. Пат. WO20111589989 (A1) Корея. C12N 1/20 (2006.01), A23L 1/202 (2006.01). Strain of bacillus amyloliquefaciens having a high vitamin k2 producing ability / A. B. Yong. заявл. 05. 11. 10; опубл. 22.12.11. URL: [https:// patents.google.com/patent/WO2011158998A1/en](https://patents.google.com/patent/WO2011158998A1/en).
16. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Human Develop.* 2010. N 7. P. 63–65.
17. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines/ M. R. Marchili, E. Santoro, A. Marchesi et al. *Ital. J.Pediatr.* 2018. Vol. 44 (1). P. 36–38.
18. Rai R. K., Luo J., Tulchinsky T. H. Vitamin K supplementation to prevent hemorrhagic morbidity and mortality of newborns in India and China. *World J. Pediatr.* 2017. Vol. 13 (1). P. 15–19.
19. Enz R. A., Anderson R. S. Jr. Blown Pupil and Intracranial Hemorrhage in a 4-Week-Old: A Case of Delayed Onset Vitamin K Deficiency Bleeding, a Rare "Can't Miss" Diagnosis. *J. Emerg. Med.* 2016. Vol. 51 (2). P. 164–167.
20. Assessment of newborn care corners in selected public health facilities in Bihar / M. Chauhan, J. Sharma, P. Negandhi et al. *Indian J. Public Health.* 2016. N 4. P. 341–342.
21. Shearer M. J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009. Vol. 23. P. 49–59.

22. Factors associated with uptake of infant male circumcision for HIV prevention in Western Kenya / M. R. Young, E. Odoyo-June, S. K. Nordstrom et al. *Pediatrics*. 2012. Vol. 130. P. 175–182.

23. Vitamin K Deficiency Bleeding and Early Infant Male Circumcision in Africa /R. M. Plank, T. Steinmetz, D. C. Sokal et al. *Gynecol*. 2013. Vol. 122 (202). P. 503–505.

24. Prevalence and Predictors of Functional Vitamin K Insufficiency in Mothers and Newborns in Uganda / D. Santorino, M. J. Siedner, J. Mwanga-Amumpaire et al. *Nutrients*. 2015. Vol. 16. P. 8545–8552.

25. Unal E., Ozsoylu S., Bayram A. Intracranial hemorrhage in infants as a serious, and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow. *Childs Nerv. Syst*. 2014. Vol. 30 (8). P. 1375–1382.

26. Intracranial haemorrhage is linked to late onset vitamin K deficiency in infants aged 2-24 weeks / M. S. Elalfy, I. A. Elagouza, F. A. Ibrahim et al. *Acta Paediatr*. 2014. Vol. 103 (6). P. 273–276.

27. Zidan A. S., Abdel-Hady H. Surgical evacuation of neonatal intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency bleeding. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2011. N 3. P. 295–299.

28. Intracranial hemorrhages due to late-type vitamin K deficiency bleeding / M. Cekinmez, T. Cemil, E. K. Cekinmez et al. *Childs Nerv. Syst*. 2008. Vol. 24 (7). P. 821–825.

29. Intracranial Haemorrhage Due to Late-Onset Vitamin K Deficiency / M. Karaci, E. Toroslu, T. Karasli et al. *J. Paediatr. (new series)*. 2015. Vol. 20. P. 80–85.

30. Estimated costs for treatment and prophylaxis of newborn vitamin K deficiency bleeding in Tashkent / D. Tursunov, Y. Yoshida, K. Yrysov et al. *Uzbekistan Nagoya J. Med. Sci*. 2018. Vol. 80. P. 11–20.

31. Дмитриев В. В, Дмитриева Е. В. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных. *Здравоохранение*. 2014. № 4. С. 12–17.

32. Лобанов А. И., Лобанова О. Г. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011. Т. 10, № 1. С. 167–171.

33. Гобадзе Д. А., Жарков П. А. Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая. *Рос. журн. детской гематологии и онкологии*. 2018. Т. 1, № 5. С. 64–67.

34. Витамин К-зависимые геморрагические состояния у детей после периода новорожденности / О. Б. Гордеева, Р. Ф. Тепаев, В. В. Ботвиньева и др. *Гематология и трансфузиология*. 2016. Vol. 61 (1). С. 54–56.

35. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного (клинический разбор) / А. В. Заплатников, Ю. А. Дмитриева, С. В. Шишкина и др. *РМЖ*. 2014. № 21. С. 1547.

36. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных: проблема существует / В. Э. Маркевич, Е. К. Редько, И. Э. Зайцев и др. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. Т. 4, № 2. С. 5–12.

37. Shearer M. J., Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100 (4). P. 530–547.

38. Shearer M. J., Fu X., Booth S. L. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3 (2). P. 182–195.

39. Multiple Vitamin K Forms Exist in Dairy Foods / X. Fu, S. G. Harshman, X. Shen et al. *Curr. Dev. Nutr.* 2017. Vol. 1, issue 6. P. e000638.

40. Пыхтеева М. В., Воробьева Е. Н., Момот А. П. Связь содержания витамина К в рационе с эффективностью терапии антикоагулянтами. *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 2. URL: [http : // ngmu.ru /cozo /mos /article / text _full.php?id=1298](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1298).

41. Dreher M. L. Pistachio nuts: composition and potential health benefits. *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70 (4). P. 234–240.

42. Lester G. E., Hallman G. J., Pérez J. A. Gamma-Irradiation dose: effects on baby-leaf spinach ascorbic acid, carotenoids, folate, alpha-tocopherol, and

phylloquinone concentrations. *J. Agric. FoodChem.*2010. Vol. 58 (8). P. 4901–4906.

43. Геморрагические нарушения у новорожденных детей: учеб. -метод. пособие / А. Н. Горячко, Г. Ф. Елиневская, В. Л. Бутыгина, Е. В. Уварова. Минск: БГМУ, 2010. 58 с.

44. Прімова Л. О., Висоцький І. Ю. Метаболізм вітамінів і мінеральних речовин: навчальний посібник. Суми: Сумський держ. ун-т, 2014. 256 с.

45. The vitamin K cycle / J. Oldenburg, M. Marinova, C Müller-Reible et al. *Vitam. Horm.* 2008. Vol. 78. P. 35–62.

46. Booth S. L. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu. Rev. Nutr.*2009. Vol. 29. P. 89–110.

47. Hepner M., Karlaftis V. Protein C. *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 992. P. 365–372.

48. Hepner M., Karlaftis V. Protein S. *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 992. P. 373–381.

49. Boos J., Pollmann H., Dominick H. C. Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. *Pediatr. Hematol. Oncol.*1989. Vol. 6 (2). P. 113–119.

50. PIVKA-II correlates with INR but not protein C or protein S concentrations in cord blood among newborns / M. Teruya, E. Soundar, S. R. Hui et al. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2016. Vol. 9 (2). P. 139–143.

51. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates / S. Ardell, M. Offringa, C. Ovelman et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. URL: https://www.cochrane.org/CD008342/NEONATAL_prophylactic-vitamin-k-prevention-vitamin-k-deficiency-bleeding-preterm-neonates.

52. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial / D. Chawla, A. K. Deorari, R. Saxena et al. *Indian Pediatrics.* 2007. Vol. 44 (1). P. 817–822.

53. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants / F.Dituri, G.Buonocore, A. Pietravalle et al. *Matern Fetal Neonatal.Med.* 2012. Vol. 25 (9). P. 1660–1663.

54. The diagnostic value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in non-infant patients with acquired deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors / J. Wang, T. Wu, C. Ren et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014. Vol. 53 (2). P. 104–107.

55. Kang K., Kim J. H., Kang S. H. The influence of alcoholic liver disease on serum PIVKA-II levels in patients without hepatocellular carcinoma. *Gut and Liver.* 2015. Vol. 9 (2). P. 224–230.

56. Hyun-Mi B., Jeong-Hoon L., Jung-Hwan Y. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. *BMC Cancer.* 2011. N 11. P. 435–437.

57. Plasma proteins and vitamin K (PIVKA-II) status in school aged children in Nepal / E. S. Lee, K. West, R. Cole et al. *FASEB J.* 2014. Vol. 28. URL: https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.28.1_supplement.804.22.

58. Review on Vitamin K Deficiency and its Biomarkers: Focus on the Novel Application of PIVKA-II in Clinical Practice / R. Dong,N. Wang,Y. Yanget al. *Clin. Lab.* 2018. N 4. P. 413–424.

59. Detection of subclinical vitamin K deficiency in neurosurgery with PIVKA-II / S. Dahlberg, C. U. Nilsson, T. Kander et al. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017. N 7. P. 267–274.

60. Vitamin K deficiency in critical ill patients; a prospective observational study / S. Dahlberg, L. Schurgers, U. Schöttet al. *J. Crit. Care.*2018. N 10. P. 105–109.

61. Gundberg C. M., Lian J. B., Booth S. L. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3 (2). P. 149–157.

62. Coagulation meets calcification: the vitamin K system / T. Krueger, R. Westenfeld, L. Schurgers et al. *Int. J. Artif. Organs*. 2009. Vol. 32 (2). P. 67–70.
63. Neve A., Corrado A., Cantatore F. P. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J. Cell Physiol*. 2013. Vol. 228 (6). P. 1149–1153.
64. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice / M. Ferron, E. Hinoi, G. Karsenty et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105 (13). P. 5266–5270.
65. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D / M. K. Shea, E. J. Benjamin, J. Dupuis et al. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009. Vol. 63 (4). P. 458–464.
66. Circulating levels of non-phosphorylated undercarboxylated matrix Gla protein are associated with disease severity in patients with chronic heart failure / T. Ueland, C. P. Dahl, L. Gullestad et al. *Clin. Sci*. 2011. Vol. 121 (3). P. 119–127.
67. Under carboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis / T. Ueland, L. Gullestad, C. P. Dahl et al. *J. Intern. Med*. 2010. Vol. 268 (5). P. 483–492.
68. Matrix Gla Protein, Plaque Stability, and Cardiovascular Events in Patients with Severe Atherosclerotic Disease/ S. R. Zwakenberg, Y. T. van der Schouw, C. Vermeer et al. *Cardiology*. 2018. Vol. 141 (1). P. 32–36.
69. Schurgers L. J., Cranenburg E. C., Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb. Haemost*. 2008. Vol. 100 (4). P. 593–603.
70. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study / M. Fusaro, M. Noale, V. Viola et al. *J. Bone Miner. Res*. 2012. Vol. 27 (11). P. 2271–2278.
71. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species / E. C. Cranenburg, R. Koos, L. J. Schurgers et al. *Thromb. Haemost*. 2010. Vol. 104 (4). P. 811–822.

72. Delanaye P. The matrix-gla protein awakening may lead to the demise of vascular calcification / P. Delanaye, S. Liabeuf, A. Bouquegneau et al. *Nephrol. Ther.* 2015. Vol. 11 (4). P. 191–200.

73. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification / M. K. Shea, E. J. Benjamin, J. Dupuis et al. *J. Vasc. Res.* 2008. Vol. 45 (5). P. 427–436

74. Inactive matrix Gla protein is a novel circulating biomarker predicting retinal arteriolar narrowing in humans / F.-F. Wei, Q.-F. Huang, Z.-Y. Zhang et al. *Sci. Rep.* 2018. Article number 15088. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33257-6>.

75. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3 (2). P. 166–173.

76. Epidemiological and histological findings implicate matrix Gla protein in diastolic left ventricular dysfunction/ F. F. Wei, S. Trenson, P. Monney et al. *PLoS One.* 2018. Vol. 13 (3). P. e 0193967. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529056>.

77. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv. Nutr.* 2012. N 3. P. 204–212.

78. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease / N. Presse, B. Shatenstein, M. J. Kergoat et al. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008. Vol. 108 (12). P. 2095–2099.

79. Bandyopadhyay P. K. Vitamin K-dependent gamma-glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. *Vitam. Horm.* 2008. Vol. 78. P. 157–184.

80. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial / R. Westenfeld, T. Krueger, G. Schlieper et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59 (2). P. 186–195.

81. Subdural hemorrhage: A unique case involving secondary vitamin K deficiency bleeding due to biliary atresia / M. Miyao, H. Abiru, M. Ozeki et al. *Forens. Sci. Int.* 2012. Vol. 221 (1-3). P. e25-9.

82. Hydrolysed formula is a risk factor for vitamin K deficiency in infants with unrecognised cholestasis / P. M. van Hasselt, W. de Vries, E. de Vries et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 12. P. 773–776.

83. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis / V. A. Jagannath, Z. Fedorowicz, V. Thaker, A. B. Chang. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008482.pub4.

84. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis / P. Krzyżanowska, A. Lisowska, H. Woś et al. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2011. Vol. 10 (3). P. 399–406.

85. Dougherty K. A., Schall J. I., Stallings V. A. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92 (3). P. 660–667.

86. Cottam S. T., Connett G. J. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2015. Vol. 165, suppl. 1. P. 22–24.

87. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis / V. A. Jagannath, Z. Fedorowicz, V. Thaker, A. B. Chang. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 1. CD008482. DOI: 10.1002/14651858.CD008482.pub4. ДУБЛЬ № 86

88. Иванько О. Г. Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Совр. педиатрия.* 2014. № 2 (58). С. 101–105.

89. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease / A. Kuwabara, K. Tanaka, N. Tsugawa et al. *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20 (6). P. 935–942.

90. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease / J. K. Nowak, U. Grzybowska-Chlebowczyk, P. Landowski et al. *Sci. Rep.* 2014. Vol. 24. P. 4764–4768.

91. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease / H. Iijima, S. Shinzaki, T. Takehara et al. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. Vol. 15 (6). P. 635–640.

92. Low-dose vitamin K2 (MK-4) supplementation for 12 months improves bone metabolism and prevents forearm bone loss in postmenopausal Japanese women/ N. Koitaya, M. Sekiguchi, Y. Tousen et al. *J. Bone Miner. Metab.* 2013, N 3. P. 142–150.

93. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial / N. Emaus, C. G. Gjesdal, B. Almåset al. *Osteoporos. Int.* 2010. N 10. P. 1731–1740.

94. Myneni V. D., Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Dis.* 2017. N 11. P. 1021–1028.

95. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women / T. Sato, L. J. Schurgers, K. Uenishiet al. *Nutr. J.* 2012. N 11. P. 93–96.

96. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis / D. Misra, S. L. Booth, I. Tolstykh et al. *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126 (3). P. 243–248.

97. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study / M. K. Shea, S. B. Kritchevsky, F. C. Hsu et al. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23 (3). P. 370–378.

98. Phylloquinone Intake Is Associated with Cardiac Structure and Function in Adolescents / M. K. Douthit, M. E. Fain, J. T. Nguyen et al. *J. Nutr.* Vol. 147, issue 10. P. 1960–1967. URL: <https://doi.org/10.3945/jn.117.253666>.

99. Rare congenital bleeding disorders / M. Franchini, G. Marano, S. Pupella et al. *Ann. Transl. Med.* 2018. N 8. P. 331.

100. Girolami A., Ferrari S., Cosi E. Congenital prothrombin defects: they are not only associated with bleeding but also with thrombosis: a new classification is needed. *Hematology.* 2018. Vol. 23 (2). P. 105–110.

101. Vitamin K-Dependent Coagulation Factors That May be Responsible for Both Bleeding and Thrombosis (FII, FVII, and FIX) / A. Girolami, S. Ferrari, E. Cosi et al. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018. Vol. 11. P. 14.

102. Brenner B Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency / B. Brenner, A. A. Kuperman, M. Watzka et al. *Semin Thromb. Hemost.* 2009. N 6. P. 439–447.

103. Lancellotti S., Basso M., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin Thromb. Hemost.* 2013. N 8. P. 596–606.

104. Weston B. W., Monahan P. E. Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Haemophilia.* 2008. Vol. 14 (6). P. 1209–1212.

105. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance / Y. Miyawaki, A. Suzuki, J. Fujita et al. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 2390.

106. Лечение остеопороза у больного с врожденным комбинированным дефицитом витамин -К-зависимых факторов свертывания крови (II.VII.IX.X, протеина С и протеина S) / В. Ю. Шапиро, Г. А. Хамзина, А. И. Сафина и др. *Вестн. совр. клинич. медицины.* 2013. Т. 6, прил. 2. С. 46–49.

107. Urwyler N., Staub E., Staub L. P. 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. Vol. 29. P. 75–81.

108. Dynamic reference intervals for coagulation parameters from infancy to adolescence / C. Weidhofer, E. Meyer, R. Ristl et al. *Clin. Chim. Acta.* 2018. N 7. P. 124–135.

109. Дати Ф., Метцманн Э. Белки: лабораторные тесты и клиническое применение. Пер. с англ. М. : Лабора, 2007. 548 с.

110. Seasonal variation in the international normalized ratio of neonates and its relationship with ambient temperature / S. Iijima, K. Sekii, T. Baba et al. *BMC Pediatr.* 2016. Vol. 16. P. 97. DOI: 10.1186/s12887-016-0639-1.

111. International normalized ratio testing with a point-of-care coagulometer in 1-month-old infants: A comparison with Normotest / S. Iijima, T. Baba, D. Ueno et al. *Thromb. Res.* 2016. Vol. 145. P. 72–77.

112. Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Завт. наказом МОЗ України від 04.04.2005 р. № 152. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0152282-05?lang=ru>.

113. Darlow B. A., Phillips A. A., Dickson N. P. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J. Paediatr. Child. Health*. 2011. Vol. 47 (7). P. 460–464.

114. Miller H., Wheeler B., Kerruish N. Newborn vitamin K prophylaxis: an analysis of information resources for parents and professionals. *N. Z. Med. J.* 2016. Vol. 2. P. 44–52.

115. Why do parents decline newborn intramuscular vitamin K prophylaxis? / H. Miller, N. Kerruish, R. S. Broadbent et al. *J. Med. Ethics*. 2016. N 10. P. 643–648.

116. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review / M. J. Sankar, A. Chandrasekaran, P. Kumar et al. *J. Perinatol*. 2016. Vol. 36(suppl. 1). P. 29–35.

117. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Shahrook, E. Ota, N. Hanada et al. *Sci. Rep.* 2018. N 7. P. 114–159.

118. Fetal intracranial hemorrhage due to maternal subclinical vitamin K deficiency associated with long-term eating disorder / G. Sotodate, A. Matsumoto, Y. Konishi et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. N 8. P. 25.

119. Laubscher B., Banziger O., Schubiger G. The Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172. P. 357–360.

120. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn / J. E. Martin-Lopez, A. M. Carlos-Gil, R. Rodriguez-Lopez et al. *Farm. Hosp.* 2011. Vol. 35. P. 148–155.

121. Notes from the Field: Late Vitamin K Deficiency Bleeding in Infants Whose Parents Declined Vitamin K Prophylaxis - Tennessee / Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).*Weekly*. 2013. Vol. 62 (45). P. 901–902.

122. Parental Refusal of Vitamin K and Neonatal Preventive Services: A Need for Surveillance / L. H. Marcewicz, J. Clayton, M. Maenner et al. *Matern. Child Health J.* 2017. N 5. P. 1079–1084.

123. Factors Associated With Refusal of Intramuscular Vitamin K in Normal Newborns / J. Loyal, J. A. Taylor, C. A. Phillipi et al. *Pediatrics*. 2018. Vol. 142 (2). Pii: e20173743.

124. Refusal of Vitamin K Injection: Survey of the Current Literature and Practical Tips for Pediatricians / R. Levin, J. M. Jung, L. Forreyet al. *Pediatr. Ann.* 2018. Vol. 47 (8). P. e334–e338.

125. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008 / A. Busfield, R. Samuel, A. McNinch et al. *Arch. Dis. Child*. 2013. Vol. 98. P. 41–47.

126. Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis / D. J. Harrington, P. Clarke, D. J. Card et al. *Pediatr. Res*. 2010. Vol. 68. P. 508–512.

127. Transdermal delivery of vitamin K using dissolving microneedles for the prevention of vitamin K deficiency bleeding / A. R. J. Hutton, H. L. Quinn, P. J. McCague et al. *Int. J. Pharm.* 2018. N 4. P. 56–63.

128. Late vitamin K deficiency bleeding after intramuscular prophylaxis at birth: a case report / M. Ciantelli, L. Bartalena, M. Bernardini et al. *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29. P. 168–169.

129. New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns / J. P. De Winter, K. F. Joosten, M. M. Ijland et al. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2011. Vol. 155. P. A936.

130. Gotrik J. K., Smith E. Health guidance on healthcare related vitamin and iron supplements in newborn infants and infants. *Danish National Board of*

Health. 2010. URL: http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2010/cff/jern/vejledning_jern-_og_vitaminer.pdf.

131. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition / A. M. Walter, C. Braegger, J. Bronsky et al. *JPGN*. 2016. Vol. 63. P. 123–129.

132. Neonatal Prophylaxis: Prevention of Vitamin K Deficiency Haemorrhage and Neonatal Ophthalmia / A. Jug Došler, P. Petročnik, A. P. Mivšek et al. *Zdr. Varst.* 2015. N 6. P. 184–193.

133. Eugene Ng., Loewy A. D. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr. Child. Health*. 2018. N 6. P. 394–397.

134. Ng E., Loewy A. D. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. *Can. Fam. Physician*. 2018. N 10. P. 736–739.

135. Елисеева Ю. Ю. *Анализы. Полный справочник*. М. : Эксмо , 2009. 767 с.

136. Бекетова Г. В. Микробиом человека. *Bacillus clausii* в поддержании здоровья, профилактике и лечении заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2016. Т. 4, № 2. С. 2–11.

137. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24- часового (суточного) воспроизведения питания / А. Н. Мартинчик, А. К. Батулин, А. И. Феоктисова, И. В. Сваховская. Утв. зам. главного гос. сан. врача РФ Г.Г. Онищенко 26 февр. 1996 г. № СИ-19/14-17. М.: Минздрав РФ, 1996.

138. Иванько О. Г., Соляник А. В. PIVKA-II как показатель дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни, получающих исключительно грудное вскармливание. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 95–99.

139. Иванько О. Г., Соляник О. В., Пащенко И. В. PIVKA-II в онтогенезе становления синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни. *Патология*. 2017. Т. 14, № 3 (41). С. 276–281.

140. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К рационов матерей-кормилиц. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. С. 30–34.

141. Иванько О. Г., Соляник А. В. Показатели протромбинового комплекса и PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. *Неонатология, хирургия, та перинатальна медицина*. 2017. Т. 7, № 4 (26). С. 72–79.

142. Соляник А. В. Диагностика дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни путем обнаружения PIVKA-II. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2014* : тези доп. 74 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (15-16 трав. 2014 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2014. С. 138.

143. Соляник А. В., Иванько О. Г. Пути совершенствования диагностики и коррекции витамин К-дефицита у детей получающих грудное вскармливание. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015. Т. 8, № 1 : матеріали XI конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7-8 жовт. 2015 р., м. Київ). С. 38.

144. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К женщин-кормилиц с применением «витаминого калькулятора». *Сучасні проблеми педіатричної дієтології* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20 квіт. 2017 р., м. Чернівці). Чернівці, 2017. С. 92.

145. Соляник А. В. Состояние гипokoагуляции крови детей, находящихся на грудном вскармливании, по данным исследования МНО и PIVKA-II. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (11-12 трав. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 114–115.

146. Соляник О. В., Иванько О. Г. Парадокси щодо забезпеченості вітаміном К дітей перших місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією* : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю (18 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 155–156.

147. Соляник А. В. Исследование протромбинзависимых показателей коагуляции у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. *Проблемы биологии и медицины*. 2017. № 2. 1 : материалы 71 науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины-2017» (18-19 мая 2017 г., г. Самарканд). С. 321–322

148. Іванько О. Г., Соляник О. В. Особливості синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конференції. Запоріжжя, 2018. С. 56.

149. Соляник О. В. Визначення показників протромбінового тесту у дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини, присвяч. 50-річчю каф. акушерства і гінекології ЗДМУ* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. Запоріжжя, 2017. С. 97–98.

150. Іванько О. Г., Соляник А. В. Антибиотикоассоциированные нарушения синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. Т. 11, № 3 : матеріали XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2017 р., м. Київ). С. 24.

151. Соляник А. В., Іванько О. Г. Предупреждение коагулопатии и диареи, ассоциированных с применением антибиотиков с помощью BACILLUS CLAUSII у грудных детей, находящихся на естественном вскармливании. *Лікі - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 2018. Т. 2. С. 269–270.

152. Ivanko O. G., Solianik O. V. Antibiotic-associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with B. clausii in breastfed infants. *Запороз. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 384–387.

153. Дорофеева Е. И., Демихов В. Г. Особенности гемостаза у новорожденных детей. *Тромбоз, гемостазиология*. 2013. № 1 (53). С. 44–47.

154. Neonatal hematology pathogenesis, diagnosis, and Management of Hematologic Problems / ed. by P. de Alarcón, E. Werner, R. D. Christensen. 2nd edition. Cambridge : University Press, 2013. URL : <https://doi.org/10.1017/CBO9780511978135>.

155. Greer FR. Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol*. 2001; 501: 391-5.

156. Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol.51, N1. P.110–122.

157. Рациональное вскармливание детей грудного возраста / О. Г. Иванько, И. В. Пащенко, А. А. Шульга и др. Запорожье, 2015. 58 с.

158. Do Current Fortification and Supplementation Programs Assure Adequate Intake of Fat-Soluble Vitamins in Belgian Infants, Toddlers, Pregnant Women, and Lactating Women / I. Moyersoen, C. Lachat, K. Cuypers et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (2). Pii: E223. DOI : 10.3390/nu10020223

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К рационов матерей-кормилиц. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. С. 30–34.
2. 2.Иванько О. Г., Соляник А. В. PIVKA-II как показатель дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни, получающих исключительно грудное вскармливание. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 95–99. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).
3. Иванько О. Г., Соляник А. В. Показатели протромбинового комплекса и PIVKA-II у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. *Неонатология, хирургия, та перинатальна медицина*. 2017. Т. 7, № 4 (26). С. 72–79. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).
4. Иванько О. Г., Соляник О. В., Пашенко И. В. PIVKA-II в онтогенезе становления синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни. *Патология*. 2017. Т. 14, № 3 (41). С. 276–281. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).
5. Ivanko O. G., Solianik O. V. Antibiotic associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with *B. clausii* in breastfeed infants. *Запорож. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 384–387. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Іванько О. Г., Соляник О. В. Особливості синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування. Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. (18-25 квіт., 30 трав. 2018 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2018. С. 56. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

7. Соляник А. В., Іванько О. Г., Предупреждение коагулопатии и диареи, ассоциированных с применением антибиотиков с помощью BACILLUS CLAUSII у грудных детей, находящихся на естественном вскармливании. Ліки - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 2018. Т. 2. С. 269–270. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

8. Соляник О. В. Определение протромбин-зависимых показателей коагуляции у детей первых 6 месяцев жизни. Проблемы сьогодення в педіатрії : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (9 лют. 2017 р., м. Харків). Харків, 2017. С. 62–63.

9. Соляник А. В. Обеспеченность витамином К женщин-кормилиц с применением «витаминого калькулятора». Сучасні проблеми педіатричної дієтології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20 квіт. 2017 р., м. Чернівці). Чернівці, 2017. С. 92.

10. Соляник А. В. Состояние гипокоагуляции крови детей, находящихся на грудном вскармливании, по данным исследования МНО и PIVKA-II. Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (11-12 трав. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 114–115.

11. Соляник А. В. Исследование протромбинзависимых показателей коагуляции у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном

вскармливанні. Проблемы биологии и медицины. 2017. № 2.1 : материалы 71 науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины-2017» (18-19 мая 2017 г., г. Самарканд). С. 321–322.

12.Иванько О. Г., Соляник А. В. Антибиотикоассоциированные нарушения синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. Т. 11, № 3 : матеріали XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовт. 2017 р., м. Київ). С. 24. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

13.Соляник А. В. Определение показателей протромбинового теста у детей первых 6 месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (1 листоп. 2017 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2017. С. 97–98.

14.Соляник А. В., Иванько О. Г. Профилактика дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни, получающих грудное вскармливание. Лікі - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (8 квіт. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 192. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

15.Соляник О. В., Иванько О. Г. Парадоксы щодо забезпеченості вітаміном К дітей перших місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю (18 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 155–156. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

16. Соляник А. В. Определение международного нормализованного отношения у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Проблемы сьогодення в педіатрії : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (16 бер. 2016 р., м. Харків). Харків, 2016. С. 61–62.

17. Соляник А. В. Определение PIVKA-II у детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании. Сучасні аспекти медицини і фармації-2016 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (12-13 трав. 2016 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2016. С. 201.

18. Соляник А. В., Иванько О. Г. Пути совершенствования диагностики и коррекции витамин К-дефицита у детей получающих грудное вскармливание. Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. 2015. Т. 8, № 1 : матеріали XI конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7-8 жовт. 2015 р., м. Київ). С. 38. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

19. Соляник А. В. Диагностика и коррекция витамин - К дефицита у детей на грудном вскармливании. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, присвяч. 210-й річниці Харківського нац. мед. ун-ту (20 бер. 2015 р., м. Харків). Харків, 2015. С. 166–167.

20. Необходимость изучения обеспеченности витамином К детей первых месяцев жизни / А. В. Соляник, О. Г. Иванько, А. С. Круть, Е. А. Радутная. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, з нагоди 30-річчя заснування кафедри педіатрії №2 та 75-річчя завідувача кафедри педіатрії №2, заслуженого лікаря України, д.мед.н., професора Ю.В. Одинця (21 бер. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 241–242. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовку тез до друку).*

21. Соляник А. В. Актуальность определения витамина К у детей первых месяцев жизни. Інновації в медицині : тези доп. 83-ої наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених із міжнар. участю (27-28 бер. 2014 р., м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2014. С. 136.

22. Соляник А. В. Диагностика дефицита витамина К у детей первых месяцев жизни путем обнаружения PIVKA-II. Сучасні аспекти медицини і фармації-2014 : тези доп. 74 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (15-16 трав. 2014 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2014. С. 138.

23. Іванько О. Г., Соляник А. В. К вопросу о профилактическом применении витамина К у новорожденных. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 трав. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 39. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовку тез до друку).*

24. Соляник А. В., Іванько О. Г. Актуальность изучения обеспеченности детей первых месяцев жизни витамином К. Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук-2013: тези доп. II регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених (21 груд. 2013р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2013. С. 97–98. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

25. Пат. на корисну модель 119855 Україна, МПК (2017.01) А61К 35/742 (2015.01) А61Р 7/00. Спосіб профілактики геморагічної хвороби новонароджених / О. Г. Іванько, О. В. Соляник ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u2017 04125; заявл. 25.04.17; опубл. 10.10.17, Бюл. № 19. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлення заявки).*

26. Іванько О. Г., Соляник О. В. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою пробіотику *Bacillus clausii* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні: інформ. лист. К., 2018. 3 с. (Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 080-2018. Вип. 5, Педіатрія). *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку)*

27. Соляник А. В., Іванько О. Г. Современные представления о роли витамина К в физиологии и патологии детей. Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії. 2014. Т. 14, № 3 (47). С. 318–324. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, написання статті та оформлення її до друку).*

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжрегіональна науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією” м. Харків, 2016р. *(Публікація, стендова доповідь)*.

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю “Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016” м. Запоріжжя, 2016р. *(Усна доповідь)*.

3. XVII Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні питання педіатрії” Сідельниковські читання, м. Дніпропетровськ, 2015р. *(Усна доповідь)*.

4. XIX Всеукраїнська науково-практична конференція “Актуальні питання педіатрії” Сідельниковські читання, м. Полтава, 2017р. *(Публікація, стендова доповідь)*.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини» м.Запоріжжя 2017р. *(Публікація, стендова доповідь)*.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ автора)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в КЗ «ДМДКЛІ №2 ДМР» м. Дніпро
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 3 березня 2018 по 1 листопада 2018
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілактирує 2 захворювання

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники

8. Зауваження, додатки² немає

« 1 » листопада 18 р.

Відповідальний за впровадження

Соляник Олександра Вячеславівна
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Занориченко А.Т.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «20» *серпня* 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в КУ «Запорізька міська багатoproфільна лікарня №5»
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 4 червня по 20 серпня 2018
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілактуює 2 захворювання

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники

8. Зауваження, додатки² *мл. моч*

«20» *серпня* 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. від. А. Герасим К. В.
 (посада, б/ліс, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович. Соляник Олександра Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в КЗ «Бібісавська центральна районна лікарня»
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 23 липня по 30 серпня 2018
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілаксує 2 захворювання

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники

8. Зауваження, додатки² немає

«30» серпня 2018р.

Відповідальний за впровадження д-р мед. вед. Відділення
 (посадж. п.літ. ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Земко Є.В.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «27» липня 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018р. в Комітет-формувальній ЦПМСД⁴
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 21 травня 2018 по 27 липня 2018
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілаксує 2 захворювання

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники

8. Зауваження, додатки² немає

«27» липня 2018р.

Відповідальний за впровадження док. мед. В. Кошар
 (посада, ім'я, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018р. в Міській лікарні «Іскра» м. Києва
(назва лікувально-профілактичної установи)⁴
5. Строки впровадження² з 3 квітня 2018 по 1.2 грудня 2018
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілаксує 2 захворювання

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	Скорочення: - строків лікування Зменшення: - захворюваності - економічні та соціальні показники	зменшення захворюваності економічні один препарат профілаксує два захворювання

8. Зауваження, додатки² Нє є

«12» червня 2018р.

Відповідальний за впровадження _____ у.н. проф. Вурбат

1. Відповідність розробників;
 2. Відповідність установи, яка проводила впровадження;
 3. До акту додаються також відповідники (П) між країнами, територіями, регіонами;

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора

з науково-

педагогічної роботи

Дніпровського національного

медичного університету

д. мед. н. Васьнянов Р.С.

2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович. Соляник Олександра Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено. у навчальний процес в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018р кафедри педіатрії №1
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 11.06.18 по 20.12.18
6. Загальна кількість спостережень ² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілактирує два захворювання
8. Зауваження, додатки ² _____

« 8 » серпня 2018р.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедрою педіатрії № 1
член кореспондент НАМН України,
д.мед.н., професор

Аряєв М.Л.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено. в навчальний процес- матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018р кафедри педіатрії №1НМАПО ім. П.Л. Шупика
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 5.09.2018 по 22.11.18
6. Загальна кількість спостережень ² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків;соціальні та економічні: один препарат профілактирує два захворювання
8. Зауваження, додатки ² _____

02» 07 2018р.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедрою педіатрії № 1
д.мед.н., професор

Охотнікова О. М.

«Затверджую»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 НМАПО
 ім. П.Л. Шупика
 д. мед. н. Толстанов О.К.
 04 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено. в навчальний процес- в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018р. кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 5.09.18 по 14.11.18
6. Загальна кількість спостережень² 26
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілактує два захворювання
8. Зауваження, додатки² _____

02 » 07 2018р.

Відповідальний за впровадження
 зав. кафедрою дитячих і підліткових захворювань
 д. мед. н., професор

Бекетова Г. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи,

міжнародних зв'язків

та аспірантури

професор Скрипник Р.І.

03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прийом пробіотичного препарату *Bacillus clausii* для попередження вітамін-К-залежної коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків.

(назва пропозиції для впровадження)1

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Іванько Олег Григорович, Соляник Олександра Вячеславівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)1

3. Джерело інформації: інформаційний лист № 80- 2018 р. Попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків за допомогою *BACILLUS CLAUSII* у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в навчальний процес- матеріали лекцій, практичних і семінарських занять за 2018 р. кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження² з 3.09.18 по 21.11.18

6. Загальна кількість спостережень² 26

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) Зниження частоти розвитку коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків; соціальні та економічні: один препарат профілактирує два захворювання

8. Зауваження, додатки²

Затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології

Протокол № 82 від 22.03.2019

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця,
д. мед. н., професор



М.В. Хайтович

Додаток Г

**АЛГОРИТМ ЩОДЕННОГО ХАРЧУВАННЯ МАТЕРІВ-
ГОДУВАЛЬНИЦЬ, ЯКИЙ ЗБАГАЧЕНИЙ ПРОДУКТАМИ З
ВІТАМІНОМ К**

Продукти з вітаміном К, які може споживати мати – годувальниця у щоденному раціоні
Салат із свіжої білокачанної капусти
Борщ
Петрушка
Листя салату
Зелений або чорний чай
Огірок
<p>Примітка 1. Якщо 5 або всі відповіді «так» добре споживання вітаміну К від 85,2-99,2 мкг за добу.</p> <p>Примітка 2. Якщо 4-3 відповіді «так» середне споживання вітаміну К 37,2 до 85,1 мкг за добу.</p> <p>Примітка 3. Якщо 5 або всі відповіді «ні» середне споживання вітаміну К 26,3-37,1 мкг за добу.</p>