

Содержание витамина K_1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска

Л.Г. Киселева¹, Г.Н. Чумакова¹, А.Г. Соловьев¹, О.А. Харьковская¹, Д.С. Косяков², Н.В. Ульяновский²,
Е.М. Грызунова¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;

²Центр коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», Архангельск, Россия

Vitamin K_1 levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk

L.G. Kiseleva¹, G.N. Chumakova¹, A.G. Soloviev¹, O.A. Kharkovskaya¹, D.S. Kosyakov², N.V. Ulyanovskiy²,
E.M. Gryzunova¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk;

²Arktika Center for Collective Use of Scientific Equipment, M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

Для оптимального течения биохимических процессов необходимо адекватное поступление витаминов, участвующих в метаболических реакциях организма. В основе патогенеза геморрагической болезни новорожденных лежит дефицит витамина K , оценка содержания которого в условиях Северо-Западного региона России проводилась впервые.

Цель: определить содержание витамина K_1 в пуповинной крови новорожденных.

Методы. Обследованы 40 доношенных новорожденных. Определение витамина K_1 осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Средний уровень витамина K_1 в пуповинной крови оказался очень низким и составил 0,05 (<0,03; 0,15) мкг/л. Не отмечено взаимосвязи между уровнем указанного микроэлемента и полом новорожденных ($p=0,854$), возрастом матерей ($p=0,913$), наличием аборт ($p=0,568$), угрозы прерывания беременности ($p=0,109$), табакокурения ($p=0,923$).

Вывод. Выявлена очень низкая концентрация витамина K_1 в пуповинной крови новорожденных, что повышает риск реализации геморрагической болезни и требует экзогенного восполнения указанного витамина после рождения.

Ключевые слова: новорожденные дети, витамин K_1 , пуповинная кровь.

Для цитирования: Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г., Харьковская О.А., Косяков Д.С., Ульяновский Н.В., Грызунова Е.М. Содержание витамина K_1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 49–53. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53

The optimal course of biochemical processes needs adequate dietary intake of vitamins involved in the body's metabolic reactions. The basis for the pathogenesis of neonatal hemorrhagic disease is deficiency of vitamin K , the level of which in the North-Western Region of Russia was estimated for the first time.

Objective: to measure umbilical cord blood vitamin K_1 levels in newborn infants.

Methods. Forty full-term newborns were examined. Vitamin K_1 levels were determined using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Results. The mean umbilical cord level of vitamin K_1 was very low and amounted to 0.05 (<0.03; 0.15) $\mu\text{g/l}$. This study revealed no relationship between the level of the above trace element and neonatal sex ($p=0,854$), maternal age ($p=0,913$), abortions ($p=0,568$), threatened abortion ($p=0,109$), smoking ($p=0,923$).

Conclusion. The umbilical cord blood concentration of vitamin K_1 in the newborns was found to be very low, which increases the risk of hemorrhagic disease and requires exogenous replenishment of the above vitamin after birth.

Key words: newborns, vitamin K_1 , umbilical cord blood.

For citation: Kiseleva L.G., Chumakova G.N., Soloviev A.G., Kharkovskaya O.A., Kosyakov D.S., Ulyanovskiy N.V., Gryzunova E.M. Vitamin K_1 levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(2): 49–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-49-53

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Киселева Лариса Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета

Чумакова Галина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета
Соловьев Андрей Горгоньевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

Харьковская Ольга Александровна – к.псих.н., доцент кафедры психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

Грызунова Екатерина Михайловна – аспирант кафедры психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

163000 г. Архангельск, пр. Троицкий 51

Косяков Дмитрий Сергеевич – к.хим.н., доцент, директор Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова
163002 г. Архангельск, ул. Северодвинская 14

Ульяновский Николай Валерьевич – к.хим.н., старший научн. сотр. Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова
163002 г. Архангельск, ул. Северодвинская 14

Для оптимального течения биохимических процессов плоду и новорожденному необходимо адекватное поступление витаминов [1]. Исследования в условиях Европейского Севера немногочисленны: выявлены особенности обмена витамина С у новорожденных [2], проведено исследование обеспеченности диады мать–ребенок жирорастворимыми витаминами А, Е и водорастворимыми витаминами В₁, В₂ [3], отмечены особенности метаболического и микронутриентного статуса новорожденных детей [4].

Только в зарубежной научной литературе опубликованы немногочисленные результаты исследования витамина К₁ в пуповинной крови [5], что и обусловило актуальность выбранной темы. В условиях Северо-Западного региона России подобное исследование проведено впервые.

Цель исследования: определить содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленной задачи в период с сентября по октябрь 2014 г. проведено поперечное обследование 40 новорожденных на базе родильного отделения ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». Лабораторное исследование витамина К₁ в пуповинной крови проводилось на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова.

Критерии включения в исследование: доношенная беременность, отсутствие заболеваний печени и кишечника у беременных, роды через естественные родовые пути, отсутствие тяжелых осложнений родов. Критерии исключения: тяжелые заболевания новорожденного, потребовавшие реанимационных мероприятий в родильном зале, отказ матери от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск).

Кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом после пересечения пуповины и центрифугировали при 2000 оборотах в течение 10 мин. Затем отбиралась плазма, которая до отправки в лабораторию хранилась в стеклянной пробирке с идентификационным номером при –20°С не более 2 сут.

Определение витамина К₁ проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/танDEMной масс-спектрометрии. Хроматографическое разделение осуществлялось в изократическом режиме на колонке с обращенно-фазовым сорбентом Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1×100 мм 1,8 мкм (Agilent, США) с использованием хроматографической системы LC-30 Nexera (Shimadzu, Япония), состоящей из насоса LC-30AD, дегазатора DGU-A5, автосамплера SIL-30AC, термостата

колонок STO-30A. Нижний предел обнаружения (LOD), рассчитанный для отношения сигнал/шум, равного 3, составил 0,03 мкг/л.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 18.0 для Windows. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической (*M*) и ее стандартного отклонения (*SD*); величины с распределением, отличным от нормального, – медианы (*Me*) и перцентильного ранжирования (25-й и 75-й перцентили). Количественные различия между изучаемыми группами были оценены по непараметрическому критерию – Манна–Уитни U-тест. Для исследования силы связи между количественными переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r_s*). Критерий (χ^2) Пирсона применялся в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст матерей, принимавших участие в исследовании, составил 26,0±3,8 года; 8 (20%) женщин являлись первобеременными, 6 (15%) – повторнобеременными первородящими и 26 (65%) – повторнобеременными повторнородящими. Среди экстрагенитальной патологии преобладали миопия легкой степени тяжести – у 8 (20%), вегетососудистая дистония – у 6 (15%), хронический пиелонефрит – у 5 (12,5%). В 2 случаях отмечена эпилепсия, в отдельных случаях – гестационный сахарный диабет, хронический бронхит, алергодерматит. Среди осложнений беременности преобладали указания на анемию – у 12 (30%), угрозу выкидыша – у 6 (15%), в каждом четвертом случае антенатально была диагностирована хроническая фетоплацентарная недостаточность.

Исследование всех образцов пуповинной крови ($n=40$) показало в 14 (35,0%) пробах содержание витамина К₁ (филлохинона) ниже предела обнаружения (менее 0,03 мкг/л). Средний уровень витамина в пуповинной крови составил 0,05 (<LOD; 0,15) мкг/л ($\min < 0,03$; $\max 0,57$). Уровень филлохинона в пуповинной крови мальчиков ($n=24$) и девочек ($n=16$) не имел статистически значимых различий: 0,06 (<LOD; 0,15) и 0,04 (<LOD; 0,18) мкг/л соответственно ($p=0,854$). Влияния возраста матерей на содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных не отмечено ($r_s = -0,018$; $p=0,913$). Зависимости уровня витамина от наличия абортов в анамнезе и угрозы прерывания беременности в исследовании не обнаружено ($p=0,568$ и $p=0,109$ соответственно).

Половина ($n=20$) женщин, принимавших участие в исследовании, курили во время беременности в среднем по 7 (5;10) сигарет в сутки и, в соот-

ветствии с тестом K.Fagerström [6], имели легкую степень табачной зависимости. Средний возраст курящих матерей составил 26,9±3,5 года, некурящих – 25,2±3,9 года ($t=-1,465$, $df=38$, $p=0,151$). Отмечена взаимосвязь между возрастом матерей и количеством ежедневно выкуриваемых сигарет ($r_s=0,38$; $p=0,014$). В образцах крови новорожденных у курящих матерей содержание филлохинона составило 0,05 (<LOD; 0,13) мкг/л, у некурящих – 0,04 (<LOD; 0,17) мкг/л, статистически значимых различий между группами не установлено ($U=196,5$, $Z = -0,097$, $p=0,923$). Влияния количества выкуриваемых сигарет на содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных не выявлено ($r_s = -0,016$, $p=0,922$).

Статистически значимые различия наблюдались по антропометрическим показателям детей у курящих и некурящих во время беременности женщин (см. таблицу). Между массой, длиной, окружностью головы и окружностью груди новорожденных у курящих матерей и содержанием витамина К₁ корреляционные связи не обнаружены ($p=0,815$; $p=0,578$; $p=0,757$; $p=0,881$ соответственно). Задержка внутриутробного развития наблюдалась у 10 (50%) новорожденных, родившихся у курящих матерей. В группе детей, родившихся у некурящих матерей, указанное нарушение физического развития отмечено только у 2 (10%) младенцев при рождении ($\chi^2_{(1)}=7,62$, $p=0,006$). При сравнении уровня витамина К₁ у детей с задержкой внутриутробного развития и новорожденных без данного отклонения значимых различий не выявлено ($U=140,5$, $Z = -0,830$, $p=0,407$).

Проанализирована лекарственная терапия матерей перед родами. Витаминно-минеральные комплексы, в которых не содержится витамин К (Элевит, Матерна, Витрум, Компливит), получали 15 (37,5%) беременных; 2 (5%) женщины принимали на протяжении гравидарного периода противосудорожный препарат вальпроевой кислоты в дозе 750 и 900 мг/сут; 3 (7,5%) женщины получали парентерально антимикробный препарат из группы цефалоспоринов (цефазолин) в дозе 2–3 г/сут на протяжении недели до родов вследствие обострения пиелонефрита и бронхита. Отмечено, что в пуповинной крови новорожденных от этих матерей уровень филлохинона оказался ниже предела обнаружения (менее 0,03 мкг/л) и статистически значимо отличался

от уровня витамина К₁ в крови новорожденных, матери которых не принимали противоэпилептические и антибактериальные препараты перед родами ($U=34,0$, $Z = -2,24$, $p=0,025$).

После рождения младенцы прикладывались к груди матери в родильном зале и в дальнейшем получали естественное вскармливание. Для профилактики геморрагической болезни новорожденных в первые сутки жизни всем детям вводился синтетический аналог витамина К (Викасол).

Обсуждение

Витамин К – важный жирорастворимый микроэлемент, который является необходимым коэнзимом для γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты различных белков, участвующих в свертывании крови, костном метаболизме, росте клеток и апоптозе [7]. Одним из природных видов указанного биологически активного соединения является витамин К₁ (филлохинон), который представлен в продуктах питания (зеленые листовые овощи, растительные масла, молоко) [8]. Приготовление пищи значительно не влияет на его содержание в продуктах [9]. У здорового взрослого человека среднее содержание витамина К₁ в крови составляет 0,15–1 мкг/л [10].

Для новорожденного единственным источником филлохинона является экзогенное поступление с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата, так как перенос витамина через плаценту ограничен, концентрация в пуповинной крови очень низкая и не зависит от приема витамина К₁ женщиной [11]. По этой причине большинство витаминно-минеральных комплексов для беременных не содержит в своем составе филлохинон.

Исследование показало, что средний уровень витамина К₁ в пуповинной крови составляет 0,05 мкг/л и не зависит от пола новорожденных, возраста матерей, табакокурения, абортов, угрозы прерывания беременности. Согласно данным литературы, среднее соотношение концентрации филлохинона в крови матери и пуповине варьирует от 20:1 до 40:1 [5]. Недостаток витамина К вызывает депрессию зависимых от него факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и может сопровождаться повышенной

Таблица. Антропометрические показатели новорожденных от курящих (1-я группа) и некурящих (2-я группа) матерей, Me (Q1; Q3)

Table. Neonatal anthropometric indices of smoking (1st group) and nonsmoking (2nd group) mothers, Me (Q1; Q3)

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p
Масса тела, г	2635 (2967; 3300)	3500 (3247; 3638)	0,002
Длина тела, см	51 (48; 52)	52 (51; 53)	0,007
Окружность головы, см	34 (33; 34)	35 (35; 36)	0,001
Окружность груди, см	32 (31; 33)	34 (33; 35)	<0,001

кровоточивостью, являясь причиной геморрагической болезни новорожденных [12, 13]. Содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6-й неделе жизни [14].

Количество витамина К₁, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания. Уровень этого соединения в грудном молоке в среднем составляет 2–2,5 мкг/л [15, 16], что существенно ниже, чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л). Для адекватной нутритивной поддержки и предотвращения развития витамин К-зависимого геморрагического синдрома суточная потребность в микроэлементе у доношенных детей составляет 2 мкг/кг [17] и не может быть удовлетворена при естественном вскармливании, особенно в раннем неонатальном периоде [18].

В исследовании отмечено, что две женщины во время беременности принимали антиэпилептики. Противосудорожные препараты относятся к лекарственным средствам, индуцирующим ферменты, вызывающие снижение уровня факторов свертывания, зависимых от витамина К. Это является фактором риска ранней формы геморрагической болезни новорожденных, сопряженной с тяжелыми видами кровоизлияний и летальным исходом [14]. Ранее, при лечении препаратами–антагонистами витамина К женщине рекомендовали прием этого витамина в течение по-

следних 4 нед беременности. В настоящее время из-за ограниченного транспорта витамина К через плаценту, эффективность такого лечения оспаривается [19].

С целью профилактики геморрагической болезни новорожденных в зарубежных странах проводится введение витамина К₁ всем новорожденным, при этом используются природные препараты витамина (например, фитоменадион), которые лишены токсического действия на эритроциты новорожденных, более эффективны и предпочтительны для применения. К сожалению, в нашей стране используется только синтетический водорастворимый аналог витамина К (менадион), от которого отказались в развитых зарубежных странах, так как эффект после его поступления в организм развивается медленно (8–24 ч), и препарат оказывает неблагоприятное побочное действие (гемолитическая анемия, гипербилирубинемия) [17].

Заключение

Таким образом, все новорожденные испытывают недостаток витамина К₁, особенно при воздействии антиэпилептических и антибактериальных препаратов незадолго до родов, поэтому целесообразно назначать парентеральное введение витамина К в первые часы после рождения для профилактики геморрагической болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shea M.K., Benjamin E.J., Dupuis J., Massaro J.M., Jacques P.F., D'Agostino R.B. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009; (63): 458–464.
2. Чумакова Г.Н., Агафонова Т.А. Влияние дефицита аскорбиновой кислоты на развитие кровоточивости в перинатальном периоде. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии». Архангельск 2001: 62–66. [Chumakova G.N., Agafonova T.A. Effect of ascorbic acid deficiency on the development of bleeding in the perinatal period. Proceedings of the scientific-practical conference «Actual problems of hemostasis». Arkhangelsk 2001: 62–66. (in Russ)]
3. Титова О.Е., Ломакина А.Н., Кудрявцев А.В., Бичкаева Ф.А., Чумакова Г.Н. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами А и Е диад мать–дитя. Экология человека 2009; (10): 60–63. [Titova O.E., Lomakina A.N., Kudrjavcev A.V., Bichkaeva F.A., Chumakova G.N. Provision of fat-soluble vitamins A and E dyad mother–child. *Jekologija cheloveka* 2009; (10): 60–63. (in Russ)]
4. Журавлева Е.А., Каменская Е.Н., Бульина Е.А. Роль цинка и меди в микронутриентном статусе новорожденных. Экология человека 2007; (11): 23–28. [Zhuravleva E. A., Kamenskaja E.N., Bul'ina E.A. The role of zinc and copper in the micronutrient status of infants. *Jekologija cheloveka* 2007; (11): 23–28. (in Russ)]
5. Shearer M.J. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev* 1992; (6): 92–104.
6. Fagerström K.O. Measuring nicotine dependence. *Ital Heart J* 2001; 2(1): 53–55.
7. Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007; (98): 120–125.
8. Booth S.L., Suttie J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; (128): 785–788.
9. Schurgers L.J., Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta* 2002; (1570): 27–32.
10. Shearer M.J. Vitamin K in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; (137): 105–118.
11. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013; (15): 901–902.
12. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 896. [Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed). Moscow: GEOTAR-Media 2013; 896. (in Russ)]
13. Visser D.Y., Jansen N.J., Ijland M.M., de Koning T.J., van Hasselt P.M. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. *Intensive Care Med* 2011; (37): 1014–1020.
14. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill 2013; 687.
15. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academies Press 2001; 773.
16. Greer F.R., Marshall S., Cherry J., Suttie J.W. Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants. *Pediatrics* 1991; (88): 751–756.
17. Шабалов Н.П. Неонатология. 5-е изд. в 2 томах. М: МЕДпресс-информ 2009; 1504. [Shabalov N.P. Neonatology. 5th ed. in 2 volumes. M: MEDpress-inform 2009; 1504. (in Russ)]

- tology. 5-e ed. in 2 vol. Moscow: MEDpress-inform 2009; 1504. (in Russ)]
18. Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Pre-term Infant. R. Uauy (ed.). J Pediatrics 2013; (162): 116.
19. Choulika S., Grabowski E., Holmes L.B. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? Am J Obstet Gynecol 2004; (190): 882–883.

Поступила 12.12.16

Received on 2016.12.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и правительства Архангельской области «Русский Север: история, современность, перспективы» в рамках научного проекта №14-16-29002/15 «Системный подход в профилактике употребления легальных психоактивных веществ (табака и алкоголя) у беременных женщин»

Работа осуществлялась с использованием оборудования ЦКП НО «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке Минобрнауки РФ.

The study was performed with financial support of the Russian Humanitarian Scientific Fund and the Government of the Arkhangelsk Region "The Russian North: History, the present, prospects" in the framework of Research Project No. 14-16-29002/15 "A systematic approach to preventing the use of legal psychoactive substances (tobacco and alcohol) in pregnant women".

The work was done using the equipment of the Arktika Center for Collective Use of Scientific Equipment, M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, with financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

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

The authors declare no any other support, conflict of interest, which should be reported.