

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Овчаренка Леоніда Сергійовича на дисертаційну роботу Соляник Олександри Вячеславівни «Діагностика та корекція прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які одержують виключно природне вигодовування», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Згідно з даними ВООЗ, виключно грудне вигодовування є найбільш раціональним вигодовуванням для дитини. Але грудне вигодовування може приводити до виникнення дефіцитних станів жиророзчинних вітамінів, таких як вітамін Д та К. На сучасному етапі розвитку педіатричної науки вітамін-Д-асоційовані метаболічні процеси добре вивчаються, на відміну від цього, вивченню вітаміну К приділяється менше уваги. Новонароджені і діти перших місяців життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, схильні до дефіциту вітаміну К. Грудне молоко, як єдиний вид їжі новонародженого і немовляти до 6 місяців, містить дуже низькі концентрації філо- і менокінонів, складаючи приблизно 0,3 мкг в 100 мл, і не здатне повністю задовольнити потреби дитини, які знаходяться у межах від 2 до 10 мкг/добу. Вітамін-К-дефіцитні кровотечі або геморагічна хвороба новонароджених виникає при значному дефіциті вітаміну К. Без профілактики вітамін-К дефіцитних кровотеч частота ранніх та класичних форм геморагічної хвороби новонароджених коливається від 0,25% до 1,7% новонароджених. Частота пізньої геморагічної хвороби новонароджених коливається від 4,4 до 7,2 на 100 000 новонароджених Рівень смертності від класичної геморагічної хвороби може досягати 1.7% серед усіх новонароджених, але значну частину хворих становлять діти з помірними і навіть прихованими ознаками коагулопатії. В Україні ретельна статистика обліку пізньої геморагічної хвороби новонароджених не ведеться, але протягом

2011-2012 років зареєстровано як найменше 14 випадків пізньої геморагічної хвороби новонароджених лише в одній Сумській області.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами наукових досліджень. 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” (державний реєстраційний номер 0115U003872). Автором проведено набір, анкетування та дослідження дітей перших шести місяців життя, які знаходяться виключно на природному вигодовуванні, статистична обробка даних, забезпечено впровадження нововведень у практичну діяльність лікувальних закладів та учбовий процес вищих навчальних закладів

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Соляник О.В. є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на високому науковому рівні. Результати дослідження базуються на достатньому клінічному матеріалі: дисертантом обстежено 244 дитини. За віком обстежені пацієнти цілком порівняні, що дозволило отримати достовірні, інформативні статистичні дані.

Роботу проведено на сучасному методичному та науковому рівні з використанням різнопланового клінічного обстеження та лабораторних (імуноферментні дослідження) методів діагностики, а також шляхом анкетування матерів-годувальниць. Статистична обробка матеріалу проведена на сучасному рівні з – визначенням субстанції PIVKA-II, показників протромбінового комплексу, використовуючи сучасні інструментальні методи дослідження, використанням параметричних, непараметричних методів та кореляційного аналізу.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та одержані показники, адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати

результати дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації достовірними.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором вперше визначено, що діти, які знаходяться на природному вигодовуванні, незалежно від введення профілактичного болюсу вітаміну К в першу добу після народження к закінченню неонатального періоду спонтанно долають вроджений дефіцит вітаміну К. Підтверджено, що діти, які отримали антибактеріальну терапію цефтриаксоном, мають зміни в крові в бік гіпокоагуляції, за даними показників протромбінового комплексу в капілярній крові та підвищення концентрації PIVKA-II у її сироватці, що свідчить про формування прихованого надбаного антибіотико-асоційованого дефіциту вітаміну К. Вперше доведено, що призначення пробіотичних спор *B.Clausii* в кількості 2×10^9 КУО на добу протягом 10 діб дітям, які знаходяться на природному вигодовуванні, призводить до нормалізації показників протромбінового комплексу, зокрема рівня протромбіну за Квіком. Доповнені дані про те, що у дітей перших 6 місяців життя, які знаходяться на природному вигодовуванні, профілактичне введення вітаміну К або відмова від нього одразу після народження, змінює показники протромбінового комплексу та PIVKA-II. Вперше шляхом анкетування оцінено стан забезпеченості добових раціонів жінок-годувальниць філокінонами.

Практична цінність роботи. Автором обґрунтовано дотримання рекомендацій щодо профілактичного введення філокінону одразу після народження. Уточнені та пропонуються до практичного використання показники протромбінового тесту у новонароджених та немовлят від 1 до 6 місяців життя, які перебувають на виключно природному вигодовуванні: протромбін за Квіком – 30-113%, протромбіновий час – 11-30 с, міжнародне нормоване відношення – 0,9-2,0 од. Встановлено, що у сироватці крові новонароджених та дітей перших 6 місяців життя показник PIVKA-II вище 40 Au/ml є ознакою її гіпокоагуляції. Аргументована необхідність проводити бесіди щодо важливої ролі в харчуванні матерів-годувальниць філокінонів. Автор підготував і впровадив у клінічну практику медичних закладів спосіб

попередження коагулопатії та діареї, асоційованих із застосуванням антибіотиків, за допомогою пробіотику *Bacillus clausii*, що мають властивості відновлювати вміст протромбіну в плазмі, у грудних дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні (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 багатопрофільна 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.Шупика, кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях. 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.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертація написана українською мовою, її структура відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 і включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. 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.

У вступі автором обґрунтовано вибір теми та актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі, наведена інформація про наукову та практичну значущість роботи, зв'язок з науковими програмами, особистий внесок автора, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації та структуру дисертації.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дослідження, складається з п'яти підрозділів і викладений на 23 сторінці. Автор узагальнив наукові дані щодо загальної характеристики вітаміну К, вітамін-К-залежних факторів коагуляції, фізіологічних властивостей вітаміну К, а також станам, які сприяють виникненню дефіциту вітаміну К і порушенню синтезу протромбіну. В п'ятому підрозділі дала характеристику лабораторній діагностиці та профілактиці вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну на основі сучасних даних наукової літератури.

Другий розділ містить інформацію про об'єкт та методи, які були використані при виконанні роботи. Результати дослідження ґрунтуються на матеріалах обстеження 244 дітей. Заслуговує позитивної оцінки продуманий та обґрунтований дизайн дослідження. У розділі належним чином розкривається методологія і методи дослідження, наведені дані щодо обсягу досліджень в кожній групі дітей. Використання широкого набору сучасних та адекватних методів під час проведення науково-дослідної роботи є достатнім для вирішення поставлених задач. Для обробки одержаних результатів дослідження використаний сучасний статистичний аналіз.

Результати власних досліджень (розділ 3, 4 і 5) викладені досить повно, автор ретельно описує і аналізує результати дослідження.

Третій розділ «Показники Glu-форми протромбіну (PIVKA-II) у сироватці крові залежно від віку дитини та станів, які можуть викликати порушення синтезу протромбіну». Одержані результати характеризують показники Glu-

форми протромбіну (PIVKA-II) в залежності від отримання профілактичної ін'єкції вітаміну K₁ в ранньому неонатальному періоді, неонатальному періоді, та у дітей, які отримали антибактеріальне лікування, а також наведені результати анкетування 50 матерів-годувальниць щодо рівня добового споживання вітаміну K.

Четвертий розділ «Вітамін-K-залежні показники протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування» відображає показники протромбінового комплексу у дітей періоду новонародженості в залежності від призначення профілактичної ін'єкції вітаміну K₁ або ні, у дітей перших 6 місяців життя та після антибактеріального лікування.

П'ятий розділ «Корекція протромбінового комплексу пробіотичним препаратом *Bacillus clausii* на основі спор штамів C, NC, T» містить результати змін показників протромбінового комплексу після антибактеріальної терапії при призначенні *B. Clausii* та без використання пробіотика. Дисертантом показано, як під впливом терапії змінюються показники протромбінового комплексу, а саме рівень протромбіну за Квіком до повної нормалізації показника після призначення *Bacillus clausii*.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз проведених досліджень, аналізує повноту вирішення його завдань. Порівнюючи результати власних досліджень з результатами аналогічних досліджень інших авторів, дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

В кінці шостого розділу приведено перелік наукових праць, в яких висвітлені одержані результати НДР, які характеризують інформативність, достовірність і наукову новизну дослідження.

Висновки дисертаційної роботи у кількості 7 аргументовані, стислі, є результатом обробки фактичного матеріалу дисертації, підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну одержаних результатів та відповідають меті і задачам дослідження.

Автор надає чіткі практичні рекомендації, які можуть бути впроваджені в практику роботи лікувально-профілактичних закладів.

Зміст автореферату відповідає матеріалам дисертаційної роботи. Автореферат і дисертація оформлені у повній відповідності до існуючих вимог.

Зауваження щодо змісту дисертації. Таким чином, дисертаційна робота Соляник Олександри Вячеславівни, подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані і практично значущі результати. За змістом та оформленням дисертація, в цілому, справляє позитивне враження. В якості загальних зауважень можна відмітити:

- орфографічні та стилістичні помилки (стор. 43, 64, 109, 115);
- літературний огляд можливо було б дещо скоротити за рахунок загальної характеристики вітаміну К.

Дані зауваження не є принциповими і не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У порядку наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чи відповідають Ваші рекомендації щодо введення вітаміну К в період новонародженості даним сучасного клінічного протоколу по профілактиці геморагічної хвороби новонароджених?
2. На показники протромбінового комплексу впливає тільки цефтріаксон чи й інші цефалоспорини II-III покоління або інші антибіотики із інших груп?
3. Показання для призначення *B.Clausii* обумовлені тільки призначенням цефтріаксону чи існують й інші стани немовлят, при яких доцільно застосовувати даний пробіотик?

Висновок. Дисертаційна робота асистента кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету Соляник Олександри Вячеславівни «Діагностика та корекція прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які одержують

виключно природне вигодовування» є самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну задачу сучасної клінічної педіатрії, яка полягає в удосконаленні діагностики та покращенні корекції прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну на підставі визначення PIVKA-II та показників протромбінового комплексу, а також призначення *B.Clausii* для корекції виявлених вітамін-К- дефіцитних порушень синтезу протромбіну.

За актуальністю обраної теми, обсягом проведеного дослідження, науково-методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням дисертація Соляник О.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри
педіатрії та неонатології
з курсом амбулаторної педіатрії
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
Заслужений діяч науки та техніки України,
д.мед.н., проф.



Л.С. Овчаренко

Овчаренко Л.С.

