

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України Похилька Валерія Івановича на дисертаційну роботу Соляник Олександри Вячеславівни «Діагностика та корекція прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які одержують виключно природне вигодовування», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Актуальність теми дисертації.

Тромбо-геморагічні розлади залишаються доволі частим ускладненням неонатальної патології та однією з вагомих причин смертності немовлят. Частота розвитку геморагічної хвороби новонароджених (ГрХН) ранньої та класичної форм без проведення профілактики коливається від 0,25% до 1,7%, пізньої від – 4,4 до 7,2 на 100000 дітей. Порушення синтезу поліпептидних попередників плазмових факторів або порушення карбоксилювання залишків глютамінової кислоти призводить до порушення продукування факторів II, VII, IX, X і, як наслідок, до розвитку ГрХН. На теперішній час, відомо, що у новонародженого може виникнути кровотеча через ризики дефіциту вітаміну К і вона становить 1700 на 100000 (один з 59), якщо вітамін К не вводився.

Враховуючи, що найважливіша причина ГрХН полягає в недостатності забезпечення немовлят вітаміном К і плазмовими факторами коагуляції, існує загальносвітова практика профілактичного застосування лікарської форми вітаміну К.

Механізми виникнення пізньої геморагічної хвороби новонароджених асоціюються з дефіцитом вітаміну К. Це захворювання вражає немовлят у віці від 1 до 6 місяців життя і характеризується надзвичайно високим рівнем смертності, переважно внаслідок внутрішньо-черепних кровотеч.

Сучасні дослідження свідчать, що кількість новонароджених з прихованим дефіцитом вітаміну К становить 45%. Вважається, що можливими причинами цієї хвороби є порушення з боку кишківника, печінки (гепато-біліарної системи), вродженого та набутого генезу, знаходження дитини виключно на грудному вигодовуванні, яке може сприяти дефіциту жиророзчинних вітамінів і, насамперед, вітаміну К.

Таким чином, додаткова внутрішньом'язева доза або призначення орального болюсу вітаміну К, особливо для немовлят на грудному вигодовуванні, попереджає виникнення вітамін-К-дефіцитних кровотеч (ВКДК). За даними ряду досліджень, групою ризику виникнення ВКДК також є малюки із захворюваннями печінки та жовчовидільних шляхів, такими як холестаза.

З моменту народження діти грудного віку, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, після швидкої елімінації болюса філокінонів (вітаміна К), що вводиться безпосередньо після народження, знову потрапляють у зону ризику гіповітамінозу вітаміну К, особливо в умовах, коли існує низка рекурентних захворювань ШКТ, ВУІ та транслокації патологічної флори через пошкоджений кишківник, і як наслідок, розвиток синдрому системної запальної відповіді та сепсису.

Суттєва частка пізніх кровотеч у новонароджених в даний час засвідчила, що попередження вітамін-К-дефіцитного стану у дітей в пізньому неонатальному віці та протягом перших місяців життя спонукало до розробки настанов, в яких рекомендується введення повторних вітамінних болюсів у вигляді ін'єкцій і перманентного орального щоденного прийому вітаміну К протягом 4 місяців життя.

Тому саме в Європейських стандартах медичної допомоги новонародженим, які також були рекомендовані до клінічного впровадження в Україні Асоціацією неонатологів України, запропоноване застосування з профілактичною метою пізньої форми ГрХН – 1 мг переорального вітаміну К (фітометодіону) до 3-х місячного віку включно.

Наукова робота Соляник О. В. дозволяє отримати відповіді на наступні ключові питання:

1. Стосовно прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у дітей перших шести місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування, шляхом визначення PIVKA-II (протеїну, що виникає при недостатності вітаміну К).
2. Оцінки динаміки показників протромбінового комплексу у дітей, які одержали пробіотичний препарат протягом перших шести місяців життя.
3. Особливості харчування матерів-годувальниць з метою забезпечення їх добового раціону філокінонами.

З урахуванням цього дисертаційна робота Соляник Олександрі Вячеславівни, метою якої стало удосконалення діагностики та корекції прихованого вітамін-К-дефіцитного стану у дітей перших місяців життя, котрі знаходяться на грудному вигодовуванні, шляхом дослідження PIVKA-II, показників протромбінового комплексу та призначення пробіотичного препарату *Bacillus Clausii*, є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами. Виконання роботи проводилось в межах НДР 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).

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів.

Здобувачем вперше було 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. Доведена наявність прихованого надбаного антибіотико-асоційованого гіповітамінозу К за даними протромбінового комплексу (ПК) та концентрації Glu-протромбіну –

PIVKA-II у сироватці крові у дітей, які отримали лікування антибіотиком широкого спектру дії – цефтриаксоном.

На основі отриманих результатів дослідження 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.

Доведено, 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. Здобувачем вперше шляхом анкетування встановлено стан забезпеченості добових раціонів жінок-годувальниць філокінонами.

Практичне значення одержаних результатів полягає у необхідності дотримання практики профілактичного введення філокінону одразу після народження. Уточнені та пропонуються до практичного використання показники протромбінового тесту у народжених у строк немовлят від 1 до 6 місяців життя, які перебувають на виключно природному вигодовуванні: ПТ за Квіком – 30-113%, ПТЧ – 11-30 с, МНВ – 0,9-2,0 од. Отримані результати дослідження дозволили виділити фактор ризику – рівень PIVKA-II у сироватці крові новонароджених та дітей перших 6 місяців життя вище 40 Au/ml, який є ознакою порушення ПК у бік гіпокоагуляції. Обґрунтована важлива ролі включення продуктів, що містять філокіни, в харчування матерів-годувальниць.

Впровадження основних результатів роботи до практичної діяльності педіатрів, неонатологів та сімейних лікарів сприятиме підвищенню ефективності профілактики ГрХН та ВШК у дітей.

Практичне значення роботи підтверджується впровадженням результатів дослідження в клінічну практику достатньої кількості лікувальних установ різних регіонів України: способом попередження коагулопатії дітей раннього віку, за допомогою спор пробіотичного

мікроорганізму *Bacillus clausii*; інформаційним листом про нововведення у сферу охорони здоров'я; патентом України на корисну модель: «Спосіб профілактики геморагічної хвороби новонароджених».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості пацієнтів із застосуванням сучасних та інформативних лабораторних й інструментальних методик. Ступінь репрезентативності досліджуваних груп, методологія дослідження, рівень статистичного аналізу є цілком достатніми. З огляду на це основні положення та висновки дисертації можна вважати вірогідними та обґрунтованими.

Робота виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів щодо медичних досліджень у дітей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог МОН України та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій та переліку використаної літератури в кількості 158 джерел (з них 34 кирилицею і 124 латиною) та додатків. Робота написана українською мовою і достатньо ілюстрована – містить 22 таблиці та 14 рисунків.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано завдання, охарактеризовано методи дослідження, розкрито суть наукової новизни дослідження, практичне та теоретичне значення отриманих результатів, впровадження та апробації

результатів роботи, викладено дані щодо висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях та задекларовано особистий внесок здобувача.

В огляді літератури проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел, що характеризують сучасні уявлення про етіологію, патогенез та підходи до діагностики, лікування та профілактики геморагічної хвороби новонароджених, вітамін-К-дефіцитних порушення синтезу протромбіну у дітей перших 6 місяців життя. Глибина літературного пошуку та рівень аналізу є достатніми. Огляд літератури демонструє актуальність обраної теми, її теоретичне та практичне значення, має аналітичний характер і за своїм обсягом відповідає вимогам до кандидатських дисертацій.

У другому розділі дисертантом представлено детальний опис застосованих методів дослідження, його дизайн, включаючи методи статистичного аналізу. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними.

У третьому розділі були проаналізовані показники Glu-форми протромбіну (PIVKA-II) у сироватці крові залежно від віку дитини та станів, які можуть викликати порушення синтезу протромбіну. На основі проведеного дослідження дисертант робить висновок про те, що синтез протромбіну, як вітамін-К-залежного протеїну, залежить від інших джерел постачання вітаміну К. В умовах обмеженого об'єму надходження грудного молока, після досягнення немовлятами віку 28 днів постачання вітаміну К є можливим виключно за рахунок становлення діяльності мікрофлори товстого кишечника, яка спроможна постачати високоактивні менакінони. Glu-форми протромбіну, які виникають через дефіцит вітаміну К, обумовлюють порушення жовчоутворення, при якому страждає виділення або змінюється склад жовчі, що виникає внаслідок синдрому згущення жовчі.

Шанси мати підвищені показники PIVKA-II після антибактеріальної терапії цефтріаксоном у 3,7 рази вищі, згідно даних отриманих дослідником (OR = 4,8, 95% CI – 1.11-21.47), ніж у здорових дітей перших 6 місяців життя, які отримують виключно природне вигодовування. Це свідчить про

ймовірний розвиток вітамін-К-дефіцитного стану. Тобто, отримання антибіотиків у дітей віком від 30 до 180 днів було асоційоване із наявністю підвищених концентрацій PIVKA-II та свідчити про розвиток прихованого надбаного дефіциту вітаміну К, який поновлюється після народження.

Проведене дослідження дало можливість дисертанту зробити висновок, що жодна жінка-годувальниця, яка була взята у дослідження, 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 несуттєво відрізнялося в залежності від пори року. Тільки 46% матерів-годувальниць вживали продукти з високим і помірним вмістом вітаміну К, а це більше 30 мкг на добу вітаміну К в раціоні матерів, що годують груддю. На тлі недостатнього природного отримання вітаміну К з грудним молоком у зв'язку з нераціональним харчуванням жінок-годувальниць одержання менакінонів завдяки кишковим мікроорганізмам відіграє значну роль у підтриманні рівня вітаміну К у немовлят до моменту одержання ними прикорму.

Проведене дослідження дало можливість автору зробити висновок, що діти, які отримали вітамін К, демонструють швидку елімінацію PIVKA-II – протеїну, який 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.

В четвертому розділі «Вітамін-К-залежні показники протромбінового комплексу у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування» представлені результати клініко-лабораторного обстеження досліджуваних груп. Автор докладно висвітлила показники ПК у дітей, які отримали або не отримали вітамін К після народження, а також лікування антибактеріальними препаратами. Уточнені показники стану коагуляції у дітей першого півріччя життя, які перебувають у дитячих відділеннях

лікарень з урахуванням характеру вигодовування та за фактом призначення профілактичного болюсу вітаміну К₁.

У п'ятому розділі відображені дані власних досліджень щодо вмісту ПТ після курсу антибактеріальної терапії, який складав лише 50% від норми, ПТЧ і МНВ збільшилися більше, ніж у 2 рази при значному перевищенні норми вмісту PIVKA-II, що характерно для набутого дефіциту вітаміну К.

Простежено також залежність між підвищенням показника міжнародного нормованого відношення (МНВ) $> 1,3$ та іншими порушеннями протромбінового комплексу, а саме подовження ПТЧ (протромбінового часу) та зниження ПТ (протромбіну за Квіком). Представлені результати засвідчили, що 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 недокарбоксільованого протромбіну (PIVKA-II), і водночас – зниженням вмісту ПТ та збільшенням ПТЧ і МНВ. Застосування пробіотичного препарату на основі спор *Bacillus clausii* в добовій дозі 2-х 10^9 КУО протягом 10 днів у дітей віком у дітей 1-5 місяців, які отримали антибактеріальне лікування, сприяє повному відновленню вмісту протромбіну, в той час як у дітей групи порівняння він залишився зниженим. Таким чином, результати дослідження підтверджують думку про необхідність корекції стану прокоагулянтних факторів плазми крові при проведенні антибактеріальної терапії у дітей, які годуються виключно грудним молоком.

В кінці кожного розділу власних досліджень автор робить висновки щодо отриманих результатів та наводить перелік публікацій, що розкривають суть дисертаційної роботи.

Розділ шість – «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представляє собою стисле описання всього дослідження у співставленні з результатами інших досліджень, що надає йому характер дискусії. Науково

обґрунтовано індивідуальне бачення питань, які стосуються попередженню виникнення вітамін-К-дефіцитних кровотеч.

Положення та висновки роботи сформульовані у вигляді узагальнюючих і конкретних висновків, які відображають основні наукові досягнення виконаного дослідження та свідчать про вирішення поставлених завдань. В кінці роботи також чітко сформульовані практичні рекомендації, які відповідають задачам дослідження.

Зміст автореферату відображає обсяг, методи дослідження, обґрунтовані результати, висновки та практичні рекомендації, що викладені в рукописі дисертації.

Матеріали дисертації доповідались на багатьох всеукраїнських та міжнародних наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитися з результатами праці та впровадити найбільш вагомі розробки в свою діяльність.

Результати досліджень впроваджено в клінічну практику КЗ «ДМДКЛ №2 ДМР» м. Дніпро, КУ «ЗМБДЛ №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».

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 27 наукових праць, 5 статей – у фахових наукових виданнях України, 2 – в журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз, 19 – робіт в наукових матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів та конференцій, 12 – робіт без співавторів.

За матеріалами роботи видано один патент України на корисну модель та інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Всі основні положення та висновки дисертації повністю відображені в опублікованих працях.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до окремих фрагментів та положень роботи є наступні зауваження, які виникли в ході рецензування, не є принциповими і суттєво не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність, і науково-практичну цінність:

1. Бажано було б представити програму матеріалів та обсягів дослідження у вигляді рисунка: «Основні етапи дослідження», а не тільки дизайн поділу на групи спостереження.
2. Представлений алгоритм забезпечення вітаміну К матерями-годувальницями бажано було б представити через складову вивчення впливу кожного із продуктів, які пропонуються для харчування, на основі застосування факторного, а не кореляційного аналізу.
3. За результатами досліджень варто було б оформити галузеве нововведення, як найвагоміше джерело інновації, що підвищило б практичну складову роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Враховуючи результати дисертаційної роботи, яка Ваша думка, стосовно призначення вітаміну К дітям, які отримували антибактеріальну терапію і мають показники PIVKA-II у 3,7 разів вищі, ніж у дітей з фізіологічною жовтяницею та знаходяться на грудному вигодовуванні з метою попередження у них розвитку прихованого вітамін-К-дефіцитного порушення синтезу протромбіну, розвитку геморагічної хвороби та ВШК.

2. Уточніть, будь ласка, які саме просвітницькі заходи треба розробити для первинної ланки ПМСД та лікарям загальної практики – сімейної медицини, враховуючи створені пам'ятки з раціонального харчування.
3. Конкретизуйте, які основні предиктори по їх внеску здатні викликати персистенцію дефіциту вітаміну К або його відновлення?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Соляник Олександри Вячеславівни «Діагностика та корекція прихованих вітамін-К-дефіцитних порушень синтезу протромбіну у малюків, які одержують виключно природне вигодовування», виконана під керівництвом д. мед. н., професора Іванькова Олега Григоровича є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішено актуальну задачу 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. Робота виконана на відповідному науково-методичному рівні, має достатню наукову новизну та практичну цінність. Мету роботи досягнуто, завдання дослідження виконано.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів, науковою новизною, практичною і теоретичною значимістю дисертаційна робота Соляник Олександри Вячеславівни повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських

дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент

професор кафедри педіатрії №1

з пропедевтикою та неонатологією

Української медичної стоматологічної академії,

д. мед. н., професор

В.І. Похилько

