

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СОЛЯНИК ОЛЕКСАНДРА ВЯЧЕСЛАВІВНА



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

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

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Іванько Олег Григорович, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України Овчаренко Леонід Сергійович, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії;

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України Похилько Валерій Іванович, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією.

Захист дисертації відбудеться «18» листопада 2019 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «15» листопада 2019 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 болусу 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 філокінонами 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 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. Щупика, кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім.П.Л. Щупика, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. До дослідження було залучено 244 дитини у віці від народження до 6 місяців життя, які перебували в задовільному чи близькому до задовільного стані в умовах медичних закладів. Особливістю дослідження був онтогенетичний підхід до оцінки розвитку системи забезпечення організму немовляти плазмовими факторами згортання крові в залежності від віку, стану вітамін-К-забезпеченості, умов вигодовування та призначення антибактеріальної терапії. Всі матері та діти не мали проявів кровоточивості. Згідно з метою та завданнями дослідження, робота була виконана в декілька етапів. Дизайн дослідження наведений на рис. 1.

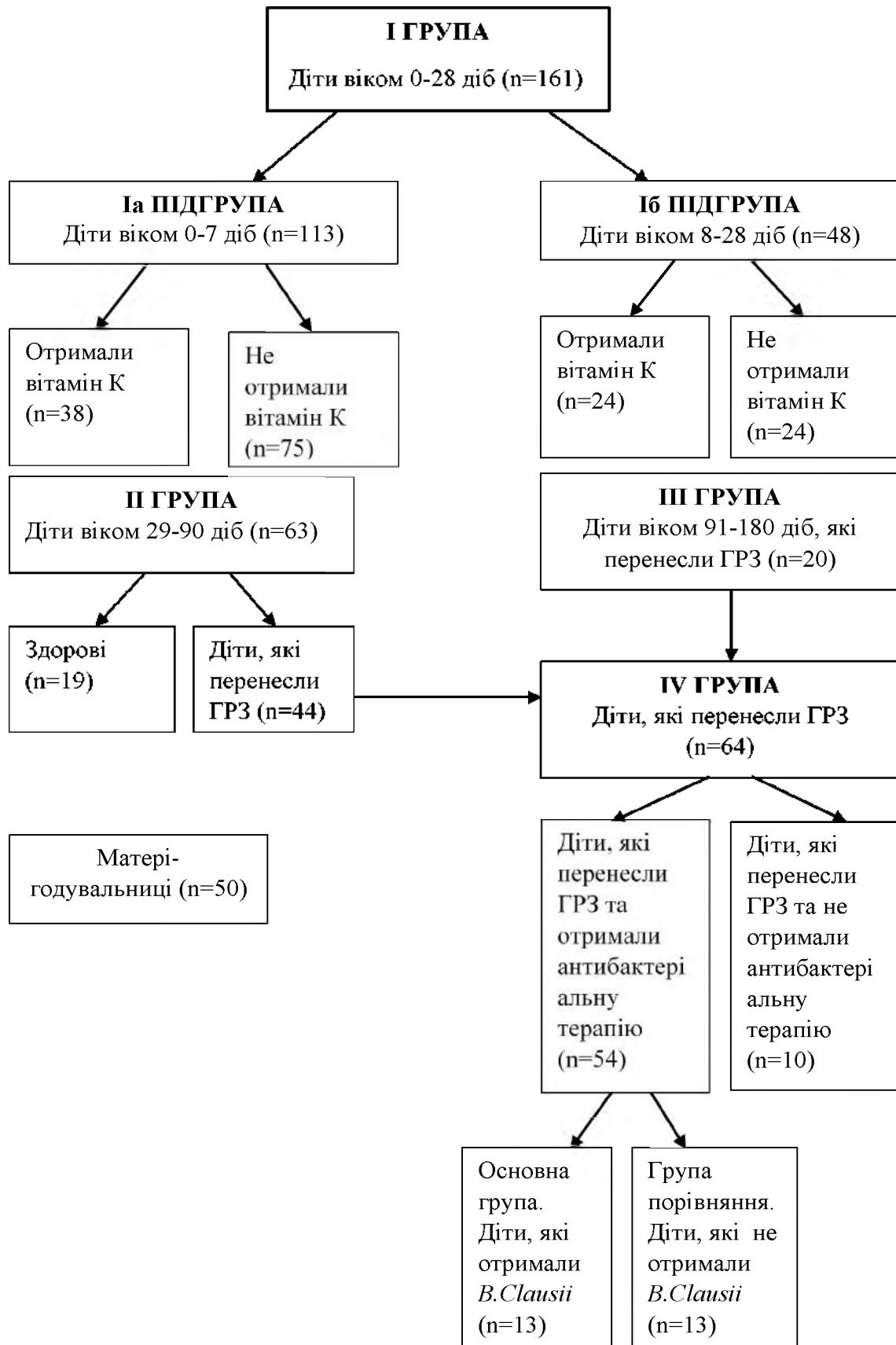


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

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

Критерії виключення з дослідження: 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, перебування на гемодіалізі); лікування матерів цитостатиками, протиепілептичними препаратами, варфарином, протизапальними препаратами; відмова від участі в дослідженні.

З боку матерів факторів ризику анте- та інтранатального періоду, які могли впливати на дефіцит вітаміну К у дитини, не було, але спостерігалась загроза переривання вагітності – у 15%, анемія вагітних – у 18%, ускладнені пологи мали 11% та курили під час вагітності – 37% матерів. Всі матері не мали захворювань, які б впливали на синтез протромбіну, а саме: пов'язаних з холестазом, атрезією жовчовидільних шляхів, муковісцидозом, целиакією, виразковим колітом; не знаходились на гемодіалізі. Також матері не мали спадкових захворювань синтезу протромбіну та гіпокоагуляції і не отримували лікування протисудомними препаратами, цитостатиками, варфарином.

Рівень PIVKA-II в сироватці крові визначили у 180 дітей різних груп, включених у дослідження, у тому числі: у 133 дітей I групи (Ia підгрупи – 103 та Ib підгрупи – 30), а також у 36 – II групи та 11 – III групи. 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.

Дослідження концентрації PIVKA-II у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія) за допомогою стандартних наборів реактивів PIVKA-II ELISAKit (USA) відповідно до інструкції. Визначення показників протромбінового комплексу (ПК) в капілярній крові здійснювали за допомогою пристрою CoaguChekXS (Німеччина), який укомплектований оригінальними одноразовими тест-кюветами.

З числа залучених до дослідження 217 (88,9%) дітей було народжено у термін 38-42 тижні вагітності природним шляхом. Шляхом кесарева розтину було народжено 27 (11,1%) дітей. Народжених з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 9 балів та на п'ятій хвилині 10 балів було 199 (82%), відповідно оцінки 8 і 9 балів були у 45 (18%). Всі діти, залучені до дослідження, були прикладені до грудей у перші 30 хвилин після народження. Всім новонародженим була проведена профілактика гонобленореї. Вага дітей при народженні становила від 2500 до 2999 г – у 19 (8%), 3000-3499 г – у 124 (51%), 3500-3999 г – у 83 (34%), 4000-4500 г – у 18 (7%) дітей.

Згідно з наказом МОЗ України № 152 від 4.04.2005 року всім новонародженим України для профілактики ГрХН рекомендовано призначення внутрішньом'язового введення вітаміну К₁ в першу добу після народження. Отримали після народження ін'єкцію вітаміну К₁ для профілактики геморагічної хвороби новонароджених 62 (39%) дітей; не отримали вітамін К₁ – 99 (61%) 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. В період початку дослідження велику роль мав ще й економічний фактор, оскільки 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.

Групи дітей, які були поділені за фактом отримання або неотримання вітаміну К₁, не розрізнялися за клінічними характеристиками. Всі малюки знаходилися у палатах спільного з матер'ю 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.

Підставою перебування новонароджених дітей більше 3-4 діб у стаціонарі була фізіологічна гіпербілірубінемія. У дітей після 1 місяця життя підстави для перебування в стаціонарі були наступні: фізіологічна гіпербілірубінемія, 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), з них дівчаток – 75 (49,7%) та хлопчиків – 76 (50,3%), 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 перевищували 150 ммоль/л на момент обстеження. У 30 (63%) дітей Ib підгрупи спостерігалась фізіологічна гіпербілірубінемія з рівнем білірубіну в сироватці крові, який не перевищував критичний.

Також діти цієї групи були поділені на підгрупи: отримавших вітамін К₁ та не отримавших вітамін К₁. 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. Досліджені новонароджені були здорові, показники їх життєдіяльності були в межах норми.

Кількість дітей II групи становила 63, з них дівчаток – 30 (48%),

хлопчиків – 33 (52%). Діти відповідали нормальним Z-score-графікам розвитку за антропометричними характеристиками, продовжували отримувати виключно грудне 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 позалікарняну пневмонію – 8 (13%). Всі обстежені діти на момент виконання лабораторних тестів не мали скарг та готувались до виписки зі стаціонару.

Дітей в III групі дослідження було 20, з них дівчаток – 6 (30%) та хлопчиків – 14 (70%). Всі ці малюки достатньо збільшувалися в масі та зрості, продовжували отримувати виключно грудне вигодовування без будь-якого прикорму, мали задовільний клінічний стан, готувалися до виписки зі стаціонару. Усі вони перенесли ГРЗ: гострий ринофарингіт – 6 (30%), гострий середній гнійний отит – 4 (20%), гострий бронхіт – 8 (40%), гостру позалікарняну пневмонію – 2 (10%).

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: 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.

Для дослідження впливу пробіотичного препарату у вигляді спор *B.Clausii* проведено відкрите, рандомізоване дослідження 26 дітей. З них 13 дітям після отримання ними курсу антибіотика цефтриаксона був призначений препарат *B.Clausii* в дозі 2×10^9 КУО в 5 мл суспензії 1 раз на добу перорально протягом 10 діб, який здатен активно виробляти менакінони (Yong A. B., 2012). Проміжок часу між відміною антибіотика та призначенням *Bacillus clausii* становив від 2 до 4 діб. Групу порівняння склали ще 13 дітей, які отримували антибіотик, але не приймали *B.Clausii*.

Дослідження протромбінового комплексу проведено всім 26 дітям на перший та десятий день спостереження. Критерієм залучення до дослідження був показник МНВ понад 1,3 од., що свідчило про порушення синтезу протромбіну внаслідок попереднього застосування антибактеріальної терапії. З 13 дітей, які отримували суспензію спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T Bacillus clausii*, було 3 (23%) дівчинки і 10 (77%) хлопчиків. Середній вік дітей становив $1,5 \pm 0,5$ міс.

Для оцінки забезпечення дієти продуктами харчування за вмістом вітаміну К було опитано шляхом прямого анкетування 50 матерів-годувальниць у віці від 19 до 39 років, які надали на це згоду. Всі жінки постійно проживали у центральному районі м. Запоріжжя. В роботі використані методичні підходи, рекомендовані установами санітарно-гігієнічного нагляду (26.02.1996 г.-№1-19/14-17). Під час

інтерв'ю жінки повинні були описати три останні добові раціони; за допомогою програми підрахунків «Калькулятор споживання вітаміну К», яка ґрунтується на інформації щодо вмісту в продуктах харчування вітаміну К, підраховували його середнє споживання у мкг на добу в раціоні матері-годувальниці.

Статистична обробка результатів дослідження проводилися з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica for Windows 6.1. (ліцензія програмного пакету AXXR712D833214FAN5). Для показників варіаційних рядів, які відповідали нормальному розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка, здійснювали розрахунки середнього арифметичного (M), стандартної помилки середньої (m), стандартного квадратичного відхилення (δ). Використовували коефіцієнт варіації (CV) як міру відносного розкиду випадкової величини, який показує, яку частку середнього значення цієї величини складає її середній розкид. Міжгрупові відмінності ознак оцінювали з використанням критерію t (Стюдента) для вибірок з нормальним законом розподілу, критерію Манна-Уїтні (u) – при порівнянні вибірок з відхиленням від «нормальності», та χ^2 -Пірсона з поправкою Йейтса. 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). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі розподілу показника PIVKA-II в залежності від віку дітей, залучених до дослідження виявлено, що близько 68 % дітей у перші дні життя, а саме у ранньому неонатальному періоді, мали його вміст у крові вище за 40 Au / ml, що свідчить про вроджений дефіцит вітаміну К (рис. 2).

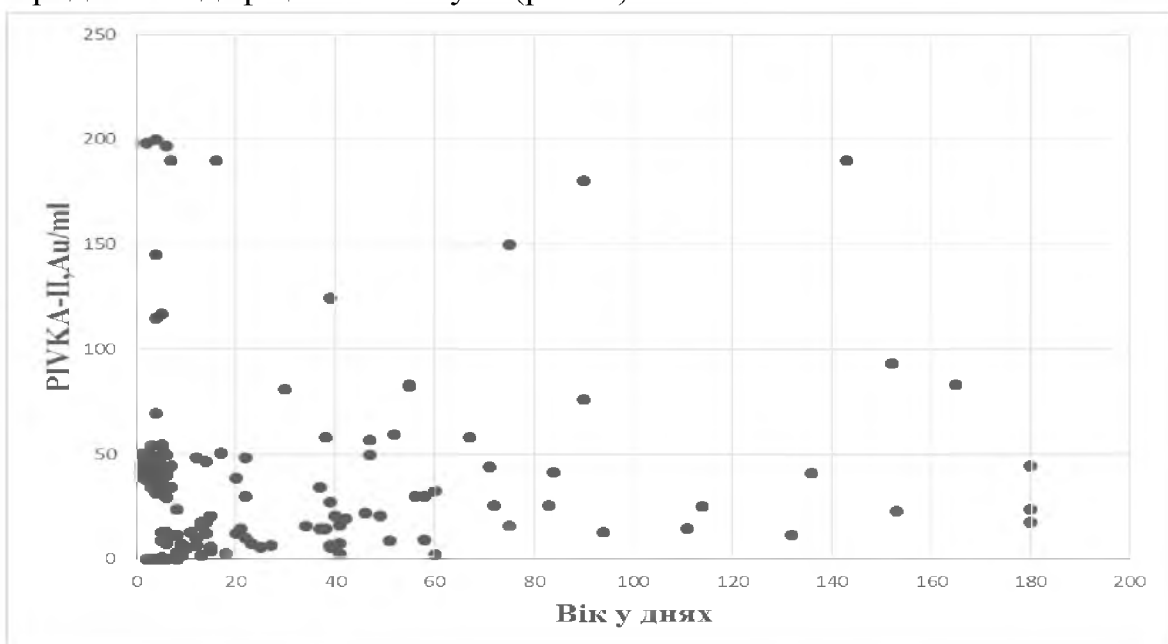


Рисунок 2 – Розподіл показників PIVKA-II, отриманих у 180 дітей, в залежності від віку.

При визначенні PIVKA-II у дітей Ia підгрупи встановлено, що 70 (68%) з них мали цей показник вище 40 Au / ml; середнє значення PIVKA-II становило $56,6 \pm 4,9$ Au / ml. Тоді як майже всі діти Ib підгрупи мали нормальні показники PIVKA-II, які не перевищували 40 Au / ml. Середнє значення PIVKA-II склало $39,6 \pm 12,3$ Au / ml і було достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж аналогічний показник у дітей Ia підгрупи.

У 49 (71%) дітей Ia підгрупи, які не отримали вітамін K₁, показники PIVKA-II були вище встановленої норми (>40 Au/ml). Принципово відмінні результати від даних, наведених вище, одержані у дітей Ia підгрупи, які отримали профілактичну ін'єкцію вітаміну K₁: переважна більшість (54%) концентрацій PIVKA-II були в межах фізіологічної норми і становили $40,14 \pm 3,8$ Au / ml (CV=50%). Введення вітаміну K₁ істотно знижує шанси виявлення аномальних форм протромбіну, що відповідає зниженню ризику виникнення прихованої коагулопатії у 4 рази (OR = 3,94; CI = 1,5-9,8; $p = 0,003$)

Таким чином, PIVKA-II надає можливість вивчити прихований вітамін-К-дефіцитний стан, який проявляє себе порушенням карбоксилування протромбіну. Цей стан поширений у дитячому віці, насамперед серед дітей раннього неонатального періоду життя. При спостереженні за дітьми, які не отримали вітамін К, визначено природний перебіг становлення синтезу протромбіну у ранньому неонатальному віці, коли деякий час виявляється суттєве підвищення прекурсору протромбіну за рахунок недостатнього його карбоксилування. Діти, які отримали вітамін К, демонструють швидку елімінацію PIVKA-II, що характеризує корекцію прихованого дефіциту вітаміну К. Вітамін К, введений з профілактичною метою, як і раніше, є безальтернативним засобом подолання його дефіциту в організмі дитини, що дозволяє знизити ризик виникнення клінічно маніфестованої ГрХН.

У дітей Ib підгрупи, які отримали вітамін К, концентрація PIVKA-II досягає $33,1 \pm 7,8$ Au / ml (CV=57,7%). Подальше дослідження показників Glu-протромбіну виявило спонтанне його відновлення до рівня фізіологічних показників у дітей Ib групи, які знаходяться на природному вигодовуванні та проходять нормальний період адаптації. Поясненням процесу подолання існуючого прихованого дефіциту є становлення кишкової мікрофлори та формування пулу мікроорганізмів, які продукують менокінони. Дослідження показників PIVKA-II у ранньому дитячому віці з виявленням аномально високих значень дозволило розглянути можливість дії ряду чинників, які здатні викликати персистенцію дефіциту вітаміну К або його відновлення.

При дослідженні концентрацій PIVKA-II у сироватці крові новонароджених ми помітили певний парадокс. У дітей, яким було введено профілактичну дозу вітаміну K₁ 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 відокремлено 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, постачати фізіологічно необхідну кількість високоактивних менакінонів, які здатні підтримувати синтез протеїнів циклу вітаміну К.

У новонароджених, так і у немовлят на рівень концентрацій PIVKA-II не впливали чинники, які пов'язані з розвитком синдрому згущення жовчі, порушень білковосинтетичної функції печінки та синдрому її цитолізу, які були виключені на підставі розрахунку коефіцієнтів парної кореляції між glu-протромбіном і загальним, прямим білірубіном, АЛТ та загальним сироватковим протеїном ($p > 0,05$).

Аналіз показників сироваткової концентрації PIVKA-II у дітей II групи показує, що у 25 (69 %) середні показники склали $35,4 \pm 5,04$ Au / ml (CV=85,4%), тобто перебували у статистичних межах нормальних концентрацій Glu-протромбіну.

Згідно з дизайном дослідження, останню за віком III групи 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, склали $34,8 \pm 14,5$ Au/ml.

Разом з цим діти IV групи, які напередодні отримали курс антибактеріальної терапії, відрізнялись вірогідно більш високими показниками PIVKA-II – $52,74 \pm 9,2$ Au/ml ($p < 0,05$). Шанси мати підвищені показники PIVKA-II після антибактеріальної терапії у таких дітей 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. У зв'язку з тим, що ми не спостерігали ознак токсичного пошкодження печінки цефтриаксоном як за клінічними ознаками, так і при біохімічному дослідженні крові (за рівнем загального білірубіну та його фракцій, АлАТ, тимолової проби, загального

білка) зроблено висновок, що розвиток набутої недостатності вітаміну К під час системної антибактеріальної терапії залежить від пошкодження мікробіоценозу кишківника.

При дослідженні в капілярній крові показників ПТЧ, ПТ, МНВ у дітей I групи, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К₁ після народження, виявлено помірний дефіцит плазмових факторів коагуляції, який був обумовлений вродженим дефіцитом вітаміну К. За даними нашого дослідження, у всіх досліджених дітей показник МНВ був із медіанами 1,1 од, що відповідало нормі.

При аналізі показників ПТЧ дітей I групи, які отримали вітамін К₁, у 15 (55,6%) з 27 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 з 11, 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 свідчать проте, що діти, які навіть отримали вітамін К, схильні до подовження протромбінового часу. Дослідження ПТЧ у дітей II групи показало, що, як і в попередній групі, його Ме дорівнює 13,5 (12,2; 16,5) с і перевищує референтні показники. У дітей III групи ПТЧ був найтривалішим – 15,8 (13,1; 18,4) с.

Медіани значень ПТ за Квіком дітей I групи, які отримали та не отримали вітамін К₁, дорівнювали 84 та 92% відповідно. Приблизно такі ж самі показники спостерігались і в II та III групах дітей (81 та 86% відповідно, тобто на нижній межі 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, сприяє спочатку подоланню вітамінного дефіциту, а це позначається на нормалізації вмісту PIVKA-II у віці 1 місяця життя, і тільки потім – повній нормалізації показників протромбінового тесту.

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, які були не пов'язані з його токсичною дією. Приховані порушення коагуляції виявлялись цілком достатніми для розвитку

пізньої геморагічної хвороби. Дійсно, на момент закінчення терапії збільшення МНВ за медіаною досягло 1,8 (1,3; 8) од., подовження ПТЧ – до 22 (15,8; 96) с, з одночасним зниженням протромбіну за Квіком до 33 (18; 60) %.

Для корекції прихованих порушень гіпокоагуляції нами вперше було застосовано пробіотичний препарат *Bacillus clausii* на основі спор штамів мікроорганізмів *C*, *NC* і *T* як засіб корекції антибіотикоасоційованого вітамін-К-залежного стану.

Методом рандомізації 13 пацієнтам зі значеннями МНВ (>1,3 од.) після завершення лікування цефтриаксоном (у добовій дозі 50-75 мг/кг маси тіла протягом 7 діб) призначили пробіотичну терапію в дозі 2×10^9 КУО спор *Bacillus clausii* протягом 10 днів. Ще 13 немовлятам, відповідним першим за віком, показниками МНВ (>1,3 од.), діагнозом та характером антибактеріальної терапії, пробіотики не призначали. Вони склали групу порівняння.

При спостереженні у динаміці як в групі дітей, які отримали *Bacillus clausii*, так і в групі порівняння відзначалась тенденція до нормалізації показників ПК після завершення терапії. Але саме 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) (рис. 3).

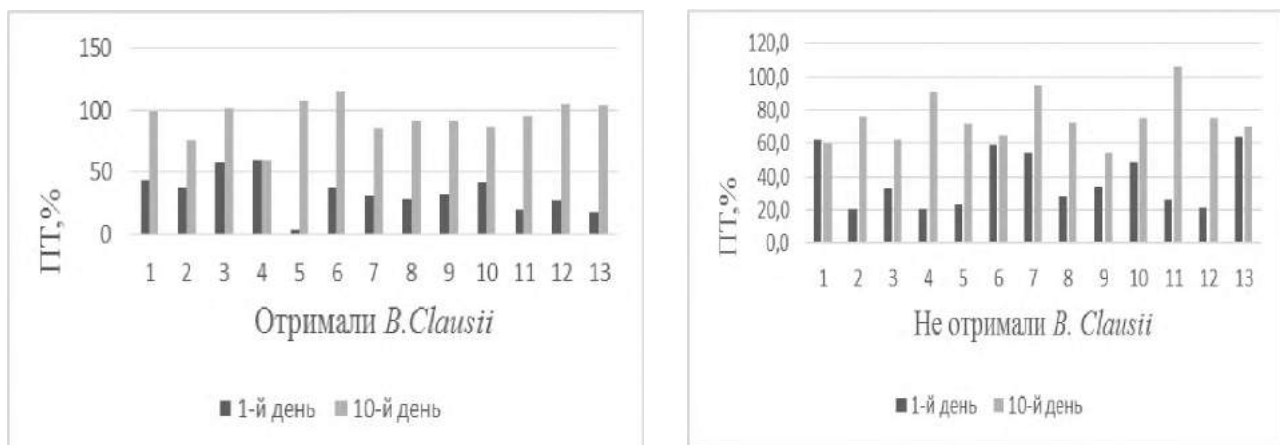


Рисунок 3 – Динаміка ПТ у дітей, які отримали та не отримали пробіотичну терапію

Отже, призначення пробіотичного препарату *Bacillus clausii* сприяло нормалізації показника ПТ, що свідчить про відновлення менакінон продукуючої мікрофлори та подолання вітамін-К-дефіцитного стану.

При узагальненні результатів дослідження раціонів 50 жінок-годувальниць м. Запоріжжя за вмістом вітаміну К у їх добових раціонах

було виявлено прагнення жінок уникати вживання продуктів, які мають в своєму складі високий вміст вітаміну. За нашими даними, середнє споживання вітаміну К жінками-годувальницями, які проживають в індустріальному місті півдня України, суттєво не досягало фізіологічно рекомендованого рівня споживання – 120 мкг на добу. Тільки 14% опитаних жінок достатньо регулярно вживали в їжу продукти з високим вмістом вітаміну К₁, хоча і задовольняли свої фізіологічні потреби неповністю, вживаючи лише 85,2-99,2 мкг вітаміну К₁ на добу. 40% жінок майже зовсім не вживали продукти з високим вмістом філокінонів. Споживання вітаміну К₁ у них склало лише 26,3-37,1 мкг на добу.

Таким чином, встановлено, що лише 14% жінок-годувальниць регулярно вживають продукти з високим вмістом вітаміну К₁, але це задовольняє їх фізіологічні потреби лише на 71-83% на добу, тому доцільним є збагачення щоденного раціону темно-зеленими листовими овочами.

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 ендogenous 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 $52,74 \pm 9,2$ Au/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 РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ 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. Ivanko O. G., Solianik O. V. Antibiotic associated disorders of prothrombin synthesis and their probiotic correction with *B. clausii* in breastfeed infants. *Запорозж. 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, хірургія, та перінатальна 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., Пащенко І. В. PIVKA-II в онтогенезе становлення синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни. *Патологія*. 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., 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 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.

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. 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. *(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., Іванько О. Г. Профілактика дефіцита вітаміна К у дітей перших місяців життя, 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., Іванько 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. *(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., Іванько 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. Іванько, А. С. Круть, Е. А. Радутная.

Поблемні 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).

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Робота присвячена дослідженню прихованих вітамін-К-залежних порушень синтезу протромбіну шляхом визначення концентрації в сироватці крові PIVKA-II – протеїну, що виникає при недостатності вітаміну К, та вмісту протромбіну за Квіком (ПТ), протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в капілярній крові у дітей перших 6 місяців життя, які отримують природне вигодовування, в залежності від віку, профілактичного призначення філокінону після народження та антибактеріального лікування з їх корекцією пробіотичним препаратом *B.Clausii*. Шляхом анкетування оцінили забезпеченість філокінонами добових дієт матерів-годувальниць.

Установлено, що у 71% дітей раннього неонатального періоду, які не отримали вітамін К₁, спостерігався вроджений дефіцит вітаміну К (PIVKA-II – $56,6 \pm 4,9$ Au/ml), який проходив у дітей в неонатальному періоді після 7 доби життя (PIVKA-II – $33,1 \pm 7,8$ Au/ml), незалежно від введення вітаміну К₁ після народження. Але повернення дефіциту спостерігалось у дітей, які отримали цефтриаксон (PIVKA-II – $52,74 \pm 9,2$ Au/ml). У всіх досліджених дітей МНВ мало однакові показники із медіанами 1,1 од. При аналізі показників ПТЧ дітей I групи, які отримали вітамін К₁, медіана дорівнювала 13 (11,8; 15,5) с. У дітей, які не отримали вітамін К₁ при народженні, значення ПТЧ були близькими до тих, які отримали вітамін К₁ після народження – 12,8 (11,5; 14) с, і перевищували референтне значення. Дослідження ПТЧ у дітей II групи показало, що Ме дорівнює 13,5 (12,2; 16,5) с, а це перевищувало референтне значення. ПТЧ у дітей III групи був найтривалішим – 15,8 (13,1; 18,4) с. У дітей

I групи, які отримали та не отримали вітамін К₁, медіана значення ПТ за Квіком дорівнювала 84 та 92% відповідно. У II та III групі дітей спостерігались приблизно такі ж самі показники (81 та 86% відповідно, тобто на мінімальних показниках норми). У дітей, які отримали антибактеріальну терапію, показники протромбінового комплексу становили МНВ 1,8 (1,3;8) од., ПТЧ – 22 (15,8;96) с, зі зниженням ПТ до 33 (18; 60)%, що може призвести до розвитку пізньої геморагічної хвороби. Корекція цього стану була проведена препаратом *Bacillus clausii*. Нормалізація показника ПТ спостерігалась в 11 з 13 випадків, тоді як в групі порівняння таких дітей було 3 з 13 (OR = 18,33; 95 % CI = 3,6 - 447; p=0,003). Результати анкетування 50 жінок-годувальниць довели, що їх раціони не досягають рекомендованого рівня вітаміну К (120 мкг на добу). Лише 14% з них регулярно вживають в їжу продукти з високим вмістом вітаміну К₁, але це задовольняє їх фізіологічні потреби лише на 71-83% на добу.

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

АННОТАЦІЯ

Соляник А.В. Диагностика и коррекция скрытых витамин-К-дефицитных нарушений синтеза протромбина у детей первых 6 месяцев жизни, которые получают исключительно грудное вскармливание. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.10 – педиатрия, Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2019.

Работа посвящена исследованию скрытых витамин-К-дефицитных нарушений синтеза протромбина у детей первых 6 месяцев жизни, которые получают грудное вскармливание. Для решения задач исследования определяли содержание в сыворотке крови PIVKA-II и показателей протромбинового комплекса (ПК) в капиллярной крови у новорожденных после профилактического введения витамина К₁. Эти показатели исследовали у здоровых младенцев, а также у детей, которые получили антибактериальную терапию. Установлено, что у 71% детей раннего неонатального периода, не получивших витамин К₁, имелся врожденный дефицит этого нутриента. У детей после 8 дней жизни, независимо от профилактической инъекции витамина К, дефицит спонтанно проходил и возобновлялся только у тех, которые получили антибактериальную терапию. Показатели ПК у детей после антибиотикотерапии коррегировали препаратом *Bacillus clausii*, что привело к полной нормализации протромбина по Квику, в отличие от детей, которые не получили этот препарат. По результатам

анкетирования 50 женщин-кормилиц обнаружено, что у 86% случаев их рационы дефицитны по рекомендованному уровню потребления витамина К.

Ключевые слова: витамин-К-дефицитные нарушения, диагностика, лечение, протромбин, протромбиновый комплекс.

SUMMARY

Solianik O.V. Diagnosis and correction of latent vitamin-K-deficient disorders of the synthesis of prothrombin in children who receive exclusive breastfeeding. – The manuscript.

The dissertation is presented for the degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.10 – pediatrics. – Zaporizhzhia state medical university, Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The work is devoted to the study of latent vitamin K-deficiency disorders of prothrombin synthesis in children of the first 6 months of life who receive breastfeeding. To solve the research problems the content of PIVKA-II in blood serum and indicators prothrombin complex in capillary blood in newborns after prophylactic administration of vitamin K₁ were determined. These indicators were determined in healthy infants and in those received antibiotic therapy. The questionnaire assessed the supply of daily rations of nursing mothers with filoquinones. It was found that 71% of children of the early neonatal period who did not receive vitamin K₁ had a congenital deficiency of this nutrient. In children aged more than 8 days, regardless of receiving or not receiving vitamin K, the deficiency disappeared spontaneously and recurred only in those children who received antibiotic therapy. The PC indicators in children after antibiotic therapy were corrected with *Bacillus clausii*, which led to a complete normalization of prothrombin by Quick, as opposed to children who did not receive this drug. According to the questioning results of 50 breastfeeding women, it was found that in 86% of cases they were deficient in the recommended level of intake of vitamin K.

Key words: vitamin K deficiency disorders, diagnostic, treatment, prothrombin, prothrombin complex.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ГрХН	– геморагічна хвороба новонародженого
МНВ	– міжнародне нормоване відношення
ПК	– протромбіновий комплекс
ПТ	– протромбін за Квіком
ПТЧ	– протромбіновий час
СІ	– довірчий інтервал
CV	– коефіцієнт варіації
Glu-протромбін	– недокарбоксільований протромбін
OR	– відношення шансів
PIVKA-II	– протеїн, виникаючий при недостатності вітаміну К

Підписано до друку 12.11.2019. Гарнітура TimesNewRoman
Папір друкарський. Формат 60x90 1/16. Умови, друк. арк. 1,0.

Наклад - 100 прим. Замовлення № 8620.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.