

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Березенко Валентини Сергіївни на дисертаційну роботу Чорнопищук Наталії Петрівни «Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей» подану до спеціалізованої вченої ради при Вінницькому Національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України Д 05.600.04 для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Некротичний ентероколіт - достатньо поширене захворювання в неонатології, яке внаслідок прогресуючого перебігу складає загрозу для життя дитини, особливо тих які народились передчасно з терміном гестації менше 32 тижнів. Незважаючи на багаторічну історію вивчення даного питання, а термін «некротичний ентероколіт» вперше був запропонований в 1959 році Н. Rossier и С. Schmid, ця проблема ще далека від свого вирішення. Сьогодні хірургічного лікування потребують 50% дітей з тяжким перебігом на НЕК, а смертність за різними даними складає від 15 до 63%. Велика кількість досліджень присвячена вивченню патогенезу, факторів ризику розвитку та прогностичних моделей перебігу НЕК, а також удосконаленню методів лікування цієї хвороби. Однак, актуальною для клініцистів залишається проблема інформативних та чутливих методів ранньої діагностики цього захворювання що в значній мірі визначає прогноз його перебігу.

Саме цьому питанню присвячена дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Чорнопищук Наталії Петрівни «Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей».

Метою дисертаційної роботи Чорнопищук Н. П. було підвищення ефективності діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та встановлення факторів ризику виникнення та летального наслідку некротичного ентероколіту.

Для досягнення мети автором сформульовані конкретні завдання, в яких передбачено дослідження клінічних особливостей перебігу некротичного

ентероколіту залежно від тяжкості захворювання та перинатальних чинників ризику виникнення некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей, а також впливу характеру вигодовування на перебіг цього захворювання та встановлення факторів ризику, що асоціюються з летальним наслідком у дітей з некротичним ентероколітом. Завданнями дослідження передбачено також встановлення діагностичної цінності визначення вмісту в сироватці крові передчасно народжених дітей кишкової форми білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP).

Завдання роботи логічно пов'язані з її метою. Позитивним є той факт, що завдяки правильному методичному підходу при виконанні даного дослідження, застосуванню сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, адекватного математичного аналізу отриманих результатів автору вдалося досягти повного виконання всіх поставлених завдань і отримати достовірні данні.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами та планами.

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і була фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи Чорнопишук Н.П. полягає в тому, що автором вперше в Україні адаптовано для ранньої діагностики некротичного ентероколіту та важкості його перебігу у новонароджених визначення в сироватці крові специфічного білка, який зв'язує жирні кислоти (I-FABP), локалізованого в ентероцитах. Автором встановлено що рівень цього білка в сироватці крові має зворотній зв'язок з масою тіла, терміном гестації, вмістом тромбоцитів у сироватці крові, кількістю моноцитів у загальному аналізі крові та прямий зв'язок з рівнем СРБ та початком ентерального харчування у цих дітей. Дисертантом доповнено дані щодо перинатальних факторів ризику розвитку некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей до яких увійшли інфекційні та естрагенітальні

захворювання матері під час вагітності, оцінка по шкалі Апгар на 1 хвилині життя менше 6 балів, проведена катетеризація пупкової вени та пізно розпочате ентеральне вигодовування грудним молоком. В результаті детального аналізу вигодовування дітей з різними стадіями некротичного ентероколіту автор встановила, що розвиток третьої стадії НЕК асоціюється з відсутністю грудного молока на 7 та 14 добу життя в харчуванні цих дітей, тривалим перебуванням на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд та повним парентеральним харчуванням. Встановлено фактори ризику летальних наслідків НЕК якими є: чоловіча стать, запальні зміни в плаценті, переливанням еритроцитів, інфекційні захворюваннями матері під час вагітності, тромбоцитопенія, та поліорганна недостатність. Ретроспективний аналіз аутопсійного матеріалу та особливостей перебігу НЕК у цих хворих дозволив автору знайти зв'язок між характером гістологічних змін в стінці кишки та чинниками розвитку НЕК у померлих дітей.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором обґрунтовано і рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я з метою ранньої діагностики НЕК, та III стадії хвороби визначення в сироватці крові передчасно народжених дітей концентрації I-FABP, що дозволить своєчасно розпочати лікування. Дисертантом також запропоновані фактори ризику розвитку НЕК та смерті від даного захворювання у передчасно народжених дітей

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

Основні положення дисертаційної роботи щодо діагностичної цінності визначення в сироватці крові у передчасно народжених дітей вмісту I-FABP, для ранньої діагностики та оцінки тяжкості перебігу некротичного ентероколіту, а також чинників ризику розвитку НЕК та факторів, що впливають на летальні наслідки хвороби науково обґрунтовані і викладені в дисертації на підставі аналізу джерел літератури за напрямком наукових досліджень та результатів детального аналізу анамнестичних даних, загально-клінічного, лабораторного, імуноферментного, інструментального, гістологічного та статистичного методів обстеження 70 передчасно народжених дітей з НЕК та ретроспективного аналізу

історій хвороби 21 дитини з НЕК, які померли. Контрольну групу склали 25 передчасно народжених дітей без НЕК. Всім дітям імуноферментним методом визначено концентрацію в сироватці крові I-FABP. Проведені дослідження відповідають меті та поставленим завданням.

Результати дисертаційної роботи Чернопищук Н. П. доповнюють наші уявлення про перинатальні чинники ризику НЕК у передчасно народжених дітей та свідчать, що тяжкість його перебігу в значній мірі визначається фактором внутрішньоутробного інфікування немовляти. Проведений автором детальний аналіз клінічного перебігу НЕК дозволив виділити провідні клініко-параклінічні характеристики притаманні дітям з різними стадіями НЕК. Отримані автором результати свідчать, що важливим чинником розвитку III стадії НЕК у передчасно народжених є початок ентерального харчування пізніше 3 доби, відсутність грудного молока в харчуванні немовляти, тривале харчуванням через орогастральний зонд та повне парентеральне харчування.

Вагомим для вітчизняної практики охорони здоров'я є факт встановлення діагностичної цінності визначення в сироватці крові I-FABP. Особливий практичний та науковий інтерес викликає проведений автором порівняльний аналіз перинатальних чинників ризику то особливостей перебігу НЕК у дітей що померли (ретроспективно) з пацієнтами, які вижили з аналогічною стадією захворювання, що допомогло виділити фактори ризику летальності при некротичному ентероколіті.

Таким чином, достатня кількість обстежених хворих, включених в дослідження основної та контрольної груп, достатній обсяг комплексного лабораторно-інструментального їх обстеження, правильний вибір сучасних методів статистичного аналізу отриманих результатів, їх клінічна трактовка, дали змогу автору дисертації на засадах доказової медицини обґрунтувати основні положення, висновки і рекомендації своєї дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація Чернопищук Н.П. викладена на 169 сторінках машинописного тексту (основний текст - 140 сторінок). Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку

використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 38 таблицями та 13 рисунками. Список використаної літератури містить 170 джерел, 34 з яких кирилицею, 136 латиницею.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи. Чітко визначено напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, висвітлені наукова новизна, теоретичне та практичне значення.

У 1 розділі (аналітичний огляд літератури) висвітлені ключові моменти, що стосуються етіології, патогенезу, клініки та діагностики некротичного ентероколіту, а також описані превентивні заходи, що застосовуються для запобігання розвитку некротичного ентероколіту та його важкості.

Розділ 2 включає методологію, перелік і опис методів дослідження. Наводиться клінічна характеристика обстежених дітей. Результати проведеного дослідження опрацьовані з використанням програмних пакетів Microsoft Excel для Windows 2007, STATISTICA 6.1 та IBM SPSS. Застосовані вищевказані методи дослідження та методи математичного аналізу отриманих результатів забезпечують доказовість наведених в дисертації положень і висновків.

У 3 розділі детально були проаналізовані та вивчено вплив перинатальних факторів на формування некротичного ентероколіту. Також в даному розділі детально наведено особливості перебігу та клінічних проявів некротичного ентероколіту з урахуванням його важкості. Не менш важливим є та заслуговує уваги проведений аналіз особливостей вигодовування передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом та вивчення протективної дії грудного молока на розвиток НЕК. Розділ написаний послідовно, є достатньо глибоким.

У розділі 4 проведений аналіз результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження дітей з НЕК. Цінністю даного розділу є те, що автор пропонує новий маркер для ранньої діагностики некротичного ентероколіту та його важкості - I-FABP, який має високу діагностичну цінність. Автор довів зв'язок концентрації цього білка з параклінічними показниками тяжкості НЕК у немовлят (тромбоцитопенія, С-реактивного білку, зниження вмісту моноцитів та ін.) та початком ентерального харчування. За результатами проведеного ROC-аналізу дисертантом запропоновано значення цього

показника, які з високою чутливістю та специфічністю дозволяють виявити НЕК та його III стадію.

У 5 розділі проведений аналіз клініко-параклінічних особливостей НЕК у передчасно народжених дітей, що померли, які порівнювалися з аналогічними показниками дітей з НЕК, що вижили. За результатами цього аналізу були запропоновані фактори ризику летальності у передчасно народжених з НЕК. А також показано гістологічні зміни в стінці кишки у дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання та причини розвитку (гіпоксія чи інфекція).

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дуже ґрунтовно написаний, стисло описує основні положення, які викладені в дисертаційній роботі із співставленням їх до сучасної літератури.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів роботи та відповідають меті і завданням. Практичні рекомендації є вагомими та можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів неонатологів, анестезіологів та дитячих хірургів для діагностики некротичного ентероколіту.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертації автором опубліковано 12 наукових праць, в тому числі 4 статті у журналах, затверджених МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у зарубіжних фахових виданнях, 5 – у матеріалах конгресів, конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель. В цих роботах повністю висвітлено всі положення дисертації. Автореферат відповідає результатам дисертаційної роботи і відображає її основні положення, висновки і рекомендації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях і з'їздах в Україні та за її межами щороку.

Матеріали в авторефераті повністю відтворюють зміст дисертації.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації та автореферату немає.

Однак в тексті окремих розділів дисертації є повтори, та стилістичні помилки. В якості побажання доцільно було б провести аналіз з урахуванням

комбінації показників концентрації I- FABP з даними лабораторних та інструментальних методів дослідження для можливого визначення діагностичних критеріїв НЕК I та II стадії та доповнити практичні рекомендації визначеними автором факторами ризику розвитку НЕК та факторами ризику летальності від даного захворювання.

Під час захисту дисертації в плані дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на такі питання:

1. З чим з Вашої точки зору пов'язано зниження рівня тромбоцитів у дітей з III стадією НЕК?
2. Яка причина початку ентерального харчування у переважної більшості дітей з III стадією НЕК з спеціальних сумішей?
3. Чи мав вплив на перебіг НЕК кількісний та якісний склад мікробіоти кишечника у обстежених дітей?
4. Чи можливим, з Вашої точки зору, є широке впровадження в практику для діагностики НЕК у дітей визначення в сироватці крові I-FABP
5. Як Ви вважаєте, чи є перенесений НЕК фактором ризику розвитку запальних захворювань кишечника ?

Представлені зауваження та поставлені питання не є принциповими не знижують теоретичної і практичної значущості роботи.

Заключення

Дисертаційна робота Чорнопищук Наталії Петрівни «Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей» є завершеною науковою роботою виконаною під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, в якій вирішено наукову задачу щодо підвищення ефективності діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та встановлення факторів ризику виникнення та летального наслідку некротичного ентероколіту.

Дисертація відповідає вимогам п. 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; № 1159 від 30.12.2015 року та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія .

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України

Березенко В.С.



ЗАСВІДЧУЮ
СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Третьякова Р.С.
06 2019 р.

*Відгуки оформлюю окремо
з електронним листом про
до 05.08.2019 надіслав
07 червня 2019р.
Вашим секретарем проф. Божеричи Н.І.*