ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мазур Олени Геннадіївни «Клініко-патогенетичні особливості затяжної жовтяниці новонароджених», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що неонатальні жовтяниці займають провідне місце в структурі захворювань дітей неонатального періоду, зі збереженням жовтяничного забарвлення довше першого місяця життя, а також підвищенням рівнів загального білірубіну за рахунок непрямого і прямого білірубіну, печінкових трансаміназ, що може свідчити про розвиток неонатального холестазу. З огляду на поліетіологічність гіпербілірубінемії, залишається не докінця вивченим питання діагностики та диференційної діагностики жовтяниці періоду новонародженості, особливо, що характеризується затяжним перебігом. На виникнення жовтяниць у новонароджених, перебіг захворювання та тривалість жовтяниці впливають різноманітні чинники як зі сторони матері, так і зі сторони новонародженого. До сьогодні не вирішеними є питання факторів ризику розвитку затяжної жовтяниці новонароджених та немає однозначного підходу щодо її лікування.

Таким чином, дисертаційна робота Мазур Олени Геннадіївни є актуальним науковим дослідженням, яке присвячене вивченню патогенетичної ролі альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених та підвищенні ефективності її лікування.

Серед завдань дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу затяжних жовтяниць новонароджених, дослідження вмісту альфа-

фетопротеїну та епідермального фактору росту сироватки крові у дітей в залежності від тривалості жовтяниці, встановити роль генного поліморфізму ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази у виникненні затяжної жовтяниці та розробки терапевтичних заходів. Мета і завдання дослідження теоретично обгрунтовані, чітко сформульовані і мають практичне спрямування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Вперше досліджено показники вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту сироватки крові в залежності від тривалості жовтяниці у новонароджених. Встановлено наявність прямого зв'язку між вмістом альфа-фетопротеїну сироватки крові та тривалістю жовтяниці, рівнем загального і непрямого білірубіну, показниками трансаміназ. Виявлено зворотній взаємозв'язку між вмістом епідермального фактору росту сироватки крові і віком дітей, тривалістю жовтяниці, загальним, непрямим білірубіном, а також показниками трансаміназ.

Доповнено дані щодо чинників ризику затяжного перебігу жовтяниці, зокрема встановлено, що достовірно частіше хворіють хлопчики (66,7%), які на родилися у жінок на тлі ускладненого перебігу вагітності. У 23% дітей були прояви неонатального холестазу.

Теоретичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективність лікування затяжної жовтяниці новонароджених на підставі визначення ролі альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у механізмах її виникнення. Автором доведено діагностичне значення вмісту альфа-фетопротеїну та

епідермального фактору росту в сироватці крові, які впливають на затяжний перебіг жовтяниці. Обґрунтувано доцільність та ефективність використання урсодезоксихолевої кислоти у комплексному лікуванні новонароджених з затяжними жовтяницями.

Практичне значення отриманих результатів.

Важливим і новим є визначення вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту в сироватці крові у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених. Ці дослідження дозволяють встановити механізми перебігу затяжної жовтяниці на ранньому етапі її розвитку та розширити уяву лікарів-педіатрів, неонатологів, лікарів загальної практики сімейної медицини про особливості перебігу затяжної жовтяниці новонароджених.

Запропоновано спосіб лікування затяжної жовтяниці новонароджених шляхом призначення до комплексу основного лікування препарату на основі урсодезоксихолевої кислоти, що підтримано патентом України на корисну модель № 117958 від 10.07.2017«Спосіб лікування затяжних жовтяниць новонароджених».

Нові діагностичні критерії з урахуванням віку дітей, важкості перебігу затяжної жовтяниці, знайшли своє місце у різних формах і адресах впровадження, а саме у клінічну практику Харківської обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської дитячої обласної клінічної лікарні, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 147 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 32 таблицями, 9 рисунками. Список використаної літератури містить 161 джерело літератури, з яких 49 кирилицею, 112 латиницею, що становить 15 сторінок.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.

В анотації до дисертації стисло та у відповідності до вимог оформлення дисертації (наказ МОН України № 40 від 12.01.2017) представлені основні результати дослідження із описом наукової новизни та практичного значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У вступі дисертантка підкреслює актуальність проблеми затяжної жовтяниці новонароджених. Чітко формулює мету та завдання дослідження.

У розділі 1 «Сучасні аспекти клініки, патогенезу, діагностика та лікування неонатальних жовтяниць» (аналітичний огляд літератури) детально описаний патогенез та клініка неонатальних жовтяниць, вказані різноманітні медико-біологічні фактори зі сторони матерів і дітей, які можуть обумовлювати розвиток затяжної жовтяниці новонароджених. Висвітлені питання, які є важливими та потребують подальшого вивчення. Опрацьовано достатню кількість джерел вітчизняної та зарубіжної літератури.

У розділі 2 «Дизайн, матеріали і методи дослідження» висвітлена клінічна характеристика обстежених дітей, розподіл на групи в залежності від тривалості жовтяниці. Детально описано критерії включення і виключення з дослідження. Наведені сучасні методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові), імуноферментні (вміст альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту у сироватці крові), молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму гену уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) та аналітико-статистичні.

У розділі 3 «Особливості клінічного перебігу затяжної жовтяниці новонароджених» висвітлена поширеність неонатальних жовтяниць у Вінницькій області. Детально наведено клінічну характеристику дітей із затяжною жовтяницею. Серед обстежених дітей достовірно більше було хлопчиків (66,7%). Більшість дітей народилися від матерів на тлі ускладненого перебігу вагітності: 60 % дітей 1 групи та 65,5% дітей 2 групи.

Серед найбільш частих ускладнень вагітності спостерігалася загроза переривання та ГРВІ. Разом з тим, не вказано віковий склад жінок, а також кількість матерів, які не вели нормального способу життя.

Рівень загального білірубіну сироватки крові більше 250 мкмоль/л був у 83,3 % дітей 1 групи та 48,3 % дітей 2 групи, середні значення у дітей 1 групи були в межах 305,4±10,4 мкмоль/л та 255,4±12,5 мкмоль/л в 2 групі. Разом з тим, у 23,3 % дітей відмічалося підвищення рівня прямого білірубіну та печінкових трансаміназ. Показники гемограмми були в межах вікової норми.

Розділ 4 присвячений визначенню вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у дітей в залежності від тривалості затяжної жовтяниці, його діагностичної та прогностичної цінності. Дисертантом ретельно проаналізовані показники вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у сироватці крові дітей і аналіз взаємозв'язків цих показників з клінічно-параклінічними показниками жовтяниці.

У дітей з тривалістю до 1 місяця показник альфа-фетопротеїну був 1,7 рази вищий, а у дітей з тривалістю жовтяниці більше 1 місяця - в 1,9 рази, що підтверджувалося прямими кореляційними зв'язками. Вміст епідермального фактору росту був в 2,5 рази вищий у дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця та в 1,5 рази вищий у дітей з тривалістю жовтяниці більше 1 місяця, що підтверджувалося зворотніми кореляційними зв'язками.

Розділ 5 присвячений дослідженню ефективності лікування затяжної жовтяниці із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти. В роботі відмічено, що після проведеного курсу лікування відбулося зниження загального білірубіну сироватки крові (за рахунок прямої і непрямої фракції), печінкових трансаміназ, альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту в обох групах дітей, однак у дітей, які отримували в комплексному лікуванні урсодезоксихолеву кислоту показники знижувалися в 1,3 рази швидше, ніж у групи дітей, які отримували лише фототерапію, що можна пояснити позитивним впливом даного препарату.

Автором запропоновано включення до комплексу лікування затяжної жовтяниці урсодезоксихолевої кислоти, яка зменшує енетерогепатичну циркуляцію жовчних кислот та попереджує їх токсичний вплив на мембрани гепатоцитів і епітелій жовчних протоків, що призводить до більш швидких темпів нормалізації біохімічних показників жовтяниці.

Детально написаний розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження». Даний розділ вичерпно аналізує отримані результати, посилаючись на дані інших клінічних досліджень.

Висновки і практичні рекомендації логічно і закономірно виходять із змісту дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

Основні положення дисертації опубліковано у 12 наукових роботах, із них 5 статтей у фахових журналах, затверджених ДАК України, 1 стаття – у іноземному фаховому виданні. Опубліковано 5 тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій та 1 деклараційний патент України на корисну модель.

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх вмісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до дисертації і автореферату немає.

У порядку наукової дискусії є деякі запитання:

1. Яке фізіологічне і патологічне значення має альфа-фетопротеїн у обміні білірубіну у віковому аспекті?
2. Роль підвищеного рівня епідермального фактору росту у дітей з затяжними жовтяницями позитивна чи негативна, на Вашу думку?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Мазур Олени Геннадіївни на тему: «Клініко-патогенетичні особливості затяжної жовтяниці новонароджених», виконана під керівництвом професора Яблонь Ольги Степанівни, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне завдання педіатрії та неонатології щодо оптимізації лікування затяжної жовтяниці новонароджених на підставі визначення ролі альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у механізмах її виникнення. Представлена дисертація за своєю актуальністю, об'ємом досліджень, сучасним методичним рівнем проведених досліджень, науковій новизні, практичній значимості відповідає 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 та № 1159 від 30.12.2015 року), а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри педіатрії і неонатології
факультету післядипломної освіти лікарів
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор **Ю.С. Коржинський**

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО