

Відгук

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

Актуальність теми дисертації. Жовтяниця у новонароджених є однією з актуальних проблем неонатології, оскільки поряд із розвитком фізіологічної жовтяниці у частини дітей спостерігається затяжна жовтяниця, яку діагностують після 14 днів життя у доношених та після 21 дня життя у недоношених новонароджених. За даними вітчизняних і іноземних дослідників затяжна жовтяниця, супроводжуючись тривалим підвищеннем непрямого білірубіну зумовлює різної глибини метаболічні порушення та має токсичний вплив на різні системи організму, зокрема на нервову, ендокринну, гепатобіліарну та інші системи.

На сьогодні ще недостатньо вивчені як етіологічні чинники, так і патогенетичні механізми розвитку затяжної жовтяниці новонароджених та віддалені наслідки цієї патології. Потребує удосконалення терапія затяжної жовтяниці, яка сприяла би мінімізації негативних наслідків для здоров'я дітей.

Зважаючи на вищезазначене, дисертаційна робота Мазур О.Г. є актуальну, оскільки вона присвячена уточненню окремих патогенетичних механізмів розвитку затяжної жовтяниці новонароджених та оптимізації лікування даної патології.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Наукова новизна результатів дослідження. На основі проведених досліджень дисертантом отримано нові дані щодо патогенетичного значення альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у новонароджених дітей із затяжною жовтяницею. Виявлено залежність рівня цих показників від тривалості жовтяниці.

Підтверджено зв'язок між вмістом альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту та рівнем загального і непрямого білірубіну і показником трансаміназ сироватки крові. Проведено дослідження стосовно значення поліморфізму гену УДФГТ (G211A) у розвитку затяжної жовтяниці новонароджених Вінницької області.

Доповнено наукові дані щодо чинників розвитку затяжної жовтяниці новонароджених, зокрема показано роль чоловічої статі новонародженого та ускладненого перебігу вагітності у матерів. Обґрутовано та апробовано застосування урсодезоксихолової кислоти до комплексного лікування новонароджених дітей із затяжною жовтяницею.

Практичне значення результатів дослідження. На основі проведених досліджень запропоновано алгоритм обстежень новонароджених дітей із затяжною жовтяницею для оцінки клініко-лабораторних даних та визначення терапевтичної тактики для даної категорії дітей. Запропоновано спосіб лікування новонароджених дітей із затяжною жовтяницею шляхом поєднання фототерапії з призначенням урсодезоксихолової кислоти в дозі 10 мг на кг маси тіла упродовж двох тижнів, що сприяє швидшій нормалізації клінічних і лабораторних показників стану здоров'я дітей.

Ступінь обґрутованості наукових положень і рекомендацій сформульованих у дисертації. Основі положення даної дисертаційної роботи обґрутовані фактичними даними, які отримані за допомогою проведених досліджень з використанням інформативних методів, в числі яких клініко-анамнестичні, лабораторні (біохімічні, імуноферментні), молекулярно-генетичні та статистичні.

Публікації та обсяг дисертації. Основні положення даної дисертації висвітлені у 13 наукових публікаціях, з них 6 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК України для публікацій дисертаційних робіт, одна стаття – у іноземному фаховому виданні. За матеріалами дисертації отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Матеріали дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях різного рівня, які проводились у 2012-2017 роках.

Методична побудова дисертації зауважень не викликає. Дисертація написана за традиційним планом і оформлена відповідно до державних стандартів, вона складається з вступу, аналітичного огляду літератури, розділу з висвітленням матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій.

Дисертація викладена на 134 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 30 таблицями, 9 рисунками. Список використаної літератури містить 161 джерело і займає 15 сторінок.

Характеристика дисертації по розділах. У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету і задачі досліджень, приведено наукову новизну і практичне значення виконаної роботи, дано інформацію про оприлюднення матеріалів дисертації в публікаціях та на науково-практичних конференціях.

Розділ 1 Присвячений аналітичному огляду літератури дає уявлення про сучасний стан вивчення даної проблеми. Аналізуючи дані літератури дисертант робить висновок про те, що затяжні неонатальні жовтяниці є однією з актуальних проблем неонатології з огляду на їх поширеність серед новонароджених, на можливість негативного впливу тривалого підвищення рівня білірубіну сироватки крові на організм новонароджених, зокрема на структури центральної нервової системи. З огляду на наявну інформацію автор вказує на необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів

розвитку затяжної жовтяниці новонароджених та удосконалення лікувальної категорії дітей з метою запобігання виникнення незворотніх змін в їх організмі.

Розділ 2 «Дизайн, матеріали і методи дослідження» містить дані про етапи виконання дисертаційної роботи, критерії включення новонароджених до обстеження, до якого було включено 30 дітей з тривалістю жовтяниці до 1 місяця, 29 дітей з тривалістю жовтяниці довше 1 місяця та 19 дітей групи контролю.

В розділі приведена інформація стосовно анамнезу матерів спостережуваних дітей, загальноклінічні та лабораторні дослідження, які проводились при поступенні дітей до стаціонару та після проведеного лікування.

Представлена детальна клінічна характеристика дітей, які увійшли до обстеження, зокрема приведено дані про гестаційний вік і стать дітей, показники фізичного розвитку при народженні, оцінку їх стану за шкалою Апгар.

Детально описані методи дослідження, серед яких кількісне визначення в сироватці крові альфа-фетопротеїну, епідермального фактору росту та молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена УДФГТ, а також висвітлено хід статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 «Особливості клінічного перебігу жовтяниці новонароджених» висвітлює клініко-параклінічну характеристику дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Дисертантом детально проаналізовано анамнестичні дані та результати проведених лабораторних досліджень, на основі яких зроблені висновки, які мають теоретичне і практичне значення.

Виявлено тенденцію до зростання кількості дітей з неонатальною жовтяницею у Вінницькій області за останні 5 років. Визначено, що до чинників ризику розвитку затяжної жовтяниці новонароджених належать чоловіча стать дітей та обтяжений перебіг вагітності у матерів. Встановлено, що у переважної більшості обстежуваних дітей із затяжною жовтяницею

показники загального білірубіну сироватки крові перевищували 250 мкмоль/л. Окрім підвищення рівня непрямого білірубіну, у 23,3% дітей відмічено підвищення рівня прямого білірубіну сироватки крові. У такої ж кількості обстежених дітей із затяжною жовтяницею показники печінкових трансаміназ перевищували верхню межу норми, що вказувало на суттєві метаболічні порушення. Приведені в даній главі результати стосовно проведених генетичних досліджень не виявили достовірного впливу поліморфізму G211A гена УДФГТ на розвиток затяжної жовтяниці у обстежуваних дітей.

Розділ ілюстрований рисунками і достатньою кількістю таблиць з цифровими даними.

Розділ 4 «Роль альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у механізмах виникнення затяжної жовтяниці новонароджених» містить особливо суттєву інформацію, присвячену меті дослідження. Дисертантом в даному розділі представлено результати дослідження рівня альфа-фетопротеїну і епідермального фактору росту в сироватці крові у дітей із затяжною жовтяницею та дітей контрольної групи. Отримані показники співставлені з особливостями перебігу вагітності у матерів хворих дітей, з їх статтю, з рівнем загального білірубіну та прямого білірубіну сироватки крові і активністю печінкових трансаміназ. Показано переконливий зв'язок між рівнем альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту сироватки крові із тривалістю жовтяниці, рівнем загального та прямого білірубіну і печінкових трансаміназ сироватки крові. Встановлено прогностичну цінність результатів дослідження вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у дітей із затяжною жовтяницею.

Розділ достатньо ілюстрований рисунками і інформативними таблицями.

Розділ 5 «Ефективність лікування затяжної жовтяниці новонароджених із застосуванням урсодезоксихолової кислоти» висвітлює результати лікування даним препаратом 30 дітей із затяжною жовтяницею у порівнянні з лікуванням 29 дітей, які отримували лише базисне лікування – фототерапію. Ефективність лікування оцінювалась за характером зменшення

жовтяничного забарвлення шкіри і слизових оболонок, динаміки зниження білірубіну сироватки крові, швидкістю зниження показників альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту сироватки крові і зменшення перебування дитини в стаціонарі з приводу даної патології.

На основі проведеного дослідження доведено доцільність застосування урсодезоксихолової кислоти для лікування дітей із затяжною жовтяницею новонароджених. Показана більш швидка позитивна динаміка клінічних і лабораторних даних у дітей, до комплексної терапії яких було залучено цей препарат.

Для ілюстрації отриманих результатів лікування приведено виписку із карти стаціонарного хворого із затяжною жовтяницею новонародженого, якому поряд з проведенням фототерапії призначалась урсодезоксихолева кислота в дозі 10 мг/кг на добу впродовж 2 тижнів.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить результати проведеного клініко-лабораторного дослідження, проведеного у 78 дітей, з них 59 новонароджених із затяжною жовтяницею. В розділі показано доцільність визначення вмісту альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту поряд із традиційними дослідженнями у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, переконливо доведено ефективність залучення урсодезоксихолової кислоти до комплексної терапії новонароджених з даною патологією.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і задачам роботи, витікають із суті проведених досліджень, мають теоретичне і практичне значення.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до матеріалу дисертації, у достатньому обсязі відображає результати проведених досліджень, відповідає вимогам ДАК МОН України.

Загалом дисертаційна робота викладена змістово і заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень щодо змісту даної дисертації немає.

Зауваження, які виникли при рецензуванні дисертації:

1. В огляді літератури бажано було б дати більше інформації про лабораторні дослідження, проведені іншими дослідниками у дітей із затяжною жовтяницею новонароджених, зокрема про рівень альфа-фетопротеїну та епідермальний фактор росту при вигодовуванні дітей молочними сумішами.
2. Даючи клінічну характеристику новонароджених із затяжною жовтяницею, бажано було б представити дані про розміри печінки, частоту серцебиття особливо при високих показниках білірубіну сироватки крові.
3. Вивчаючи можливі причини розвитку затяжної жовтяниці у спостережуваних новонароджених, бажано було б більше уваги приділити інформації про спосіб життя матерів, зокрема про особливості харчування, вживання алкоголю, куріння.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних питань:

1. Чи були обстежувані діти із затяжною жовтяницею вакциновані проти гепатиту В і туберкульозу?
2. Чи спостерігались особливості функцій травної системи у дітей із затяжною жовтяницею з огляду на різні рівні епідермального фактору росту у них?
3. Серед обстежуваних дітей I і II групи спостереження були діти, у яких показники альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту не були підвищеними, чи відрізнялись їх клінічні дані та рівень білірубіну і печінкових трансаміназ сироватки крові?
4. Вами не вивчався катамнез дітей, які перенесли затяжну жовтяницю новонароджених, а які дані літератури з цього питання?

Висновок

Дисертаційна робота Мазур Олени Геннадіївни на тему «Клініко-патогенетичні особливості затяжної жовтяниці новонароджених» представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, є завершеним науковим дослідженням в результаті якого отримано нові дані і вирішено наукове завдання стосовно визначення патогенетичної ролі альфа-фетопротеїну та епідермального фактору росту у механізмах розвитку затяжної жовтяниці новонароджених дітей та удосконалено лікування даної патології, на основі включення до лікувального комплексу препарату урсодезоксихолової кислоти.

За актуальністю теми, методичним рівнем, об'ємом проведених досліджень, новизною отриманих результатів досліджень, теоретичним і практичним значенням основних положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація є закінченою науково-дослідною працею та відповідає вимогам до дисертацій поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук згідно пункту 11 положення «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року), щодо кандидатських дисертацій, а Мазур Олена Геннадіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Доктор медичних наук, професор
літературних і підліткових хвороб

Національної медичної академії

Післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Вчений секретар НМАПО імені П.Л.Шупика,

доктор медицинских наук



Тяжка О.В.

~~Горячук В.В.~~