

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Мая Кръстева, дм

УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД, МУ Пловдив
АГ катедра - Неонатология

Относно: Дисертационен труд на тема "Проучване върху желязния метаболизъм и профилактика на анемията на недоносеността при деца, родени преди 33-та гестационна седмица" на д-р Виктория Атанасова Георгиева, свободен аспирант към Катедрата по Педиатрия МУ - Плевен за присъждане на Образователна и Научна степен "Доктор".

Биографични данни

Д-р Виктория Атанасова Георгиева завършва висше медицинско образование през 1990 година в Педиатрична медицинска академия – Санкт Петербург, Русия. От 2000г. и към момента работи като неонатолог в Отделение по Неонатология УМБАЛ "Плевен", чийто началник е от 2010г. Придобива специалности по педиатрия и неонатология съответно през 1990г и 1998г. Член е на Научните дружества по Неонатология, Педиатрия, Човешка генетика и Акушерство и гинекология. Изграден специалист, с разностранни професионални и научни интереси, един от които е насочен към проучване на проблемите на недоносените деца. Стремещт и към задълбоченост и детайлизиране на особеностите на неонаталната физиология и патология мотивират д-р Атанасова да разработи настоящия дисертационен труд.

Актуалност и десертабилност на темата

В представения дисертационният труд на д-р В. Атанасова се проучва актуален проблем, който има определено научно и практическо значение в областта на Неонатологията. Това е свързано и с факта, че за последната декада се отчита завишаване делът на недоносеността спрямо общия брой раждания за страната. Тази група новородени се отличава с особености на анатоомофизиологичната си и функционална характеристика, изявата на патология и специфика на лечение.

Базирайки се на гореизложеното, дисертантката проучва желязния метаболизъм и анемията при недоносените, родени преди 33 гестационна седмица, при които това е често срещана нозология в хода и след провежданото интензивно лечение. Множество фактори влияят допълнително и видоизменят динамиката на промените при проследяването на недоносените. Недостатъчните данни от литературата в тази насока, както и противоречивите резултати са допълнително основание за настоящето проучване.

Темата е десертабилна и актуална.

Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 214 стандартни страници, разделен на:
въведение-2стр
препоръки-4стр

литературен обзор-48стр
цел и задачи-2стр
материал и методи-10стр
резултати и обсъждане -9бстр
изводи-4стр

приноси-1стр
публикации-1стр
библиография-22стр
приложения-8стр

Като цяло разработката е структурирана съобразно изискванията за оформяне на дисертационен труд.

Литературен обзор

Литературният обзор представлява около 1/5 от общия обем на дисертацията. Той е изграден въз основа на 204 литературни източника, посочени в библиографската справка, осем от които на кирилица, а останалите на латиница. Повече от 50% от заглавията са от последните 10 години, а 1/2 от тях са публикации от предходните 5 години.

В текста на обзора са обособени 4 раздела. В първи раздел се разискват особеностите на желязния метаболизъм и факторите, влияещи върху него. Подробно са описани биомаркерите и тяхната функция по отношение на човешкия организъм. Богата и систематизирана информация съдържа главата "Физиология и патофизиология на перинаталната желязна обмяна" - баланса ѝ при фетуса, причините за предразположеността на недоносените към изява на железен дефицит, отклоненията – дефицит и претоварване, причините за тях и негативните им ефекти.

В частта "Анемични състояния в неонаталния период" се акцентуира върху анемиите с изява при недоносените под 32 постнатална корегирана седмица /п.к.в./, които са в обратно пропорционална зависимост от рожденото тегло и гестационната възраст /г.в./. Обсъдени са етиологичните фактори – неадекватна продукция поради ниски еритропоетинови нива, скъсен живот на неонаталните еритроцити и повишена хемолiza, ролята на кръвните загуби в хода на лечението. Ясно са очертани патофизиологичните механизми на анемията при критични състояния.

Логично в следващия текст се разискват методите на диагноза на неонаталната анемия – клинични, параклинични, биохимични, както и тестовете, измерващи желязния статус, част от които не са приложими за периода на новороденото според литературните данни.

Дисертантката се спира на профилактичните и терапевтични възможности за овладяване на анемията на недоносеността и нарушенията в желязния метаболизъм. В тази част на обзора съществено място заемат данните за желязната суплементация, като са очертани общоприетите становища за начало, дозиране, път на въвеждане и очакваните странични ефекти от терапията. Отделено е внимание на използването на човешки рекомбинантен еритропоетин, който въпреки липсата на единни позиции относно индикации, режим, дози, продължителност на лечението и странични реакции е опция за преодоляване на анемията на недоносените с рождено тегло под 1200 грама.

Заключението на литературния преглед ясно и точно извежда нерешените и спорни пунктове на разисквания проблем, което определя насоките на собствените проучвания на дисертантката.

Считам, че литературният обзор е добре структуриран, написан е стегнато и в същото време достатъчно информативен. Той отразява не само съвременните тенденции и позиции по проучвания проблем, но и компетентността и умението на д-р Атанасова да анализира и синтезира библиографските данни.

Цел и задачи

Дисертантката си поставя за цел да проучи динамиката на показателите на кръвната картина, желязния метаболизъм и анемията от раждането до термина при недоносени деца. За постигането ѝ са очертани 6 основни задачи. Последната от тях визира разработването на протоколи за клиничната практика.

Целта и задачите са конкретни и точно формулирани.

Материал и методи

В раздела детайлно се описва клиничния контингент – 299 новородени - впечатляващ брой изследвани деца, проследени в два последователни и продължителни етапа на проучване: 2004-2009г. - 197 деца и 2009-2012г. - 102 деца. Добре са очертани включващите и изключващи критерии за групите, разделени на недоносени под 29 г.с. и 30-33г.с., всяка от тях с достатъчен брой пациенти. Определени са проследяваните показатели на кръвната картина и желязната обмяна, както и факторите с предполагаемо влияние върху тях. Подробно са описани прилаганите медикаменти и извършените лабораторни изследвания. Богата е гамата на използваните методи за статистическа обработка на резултатите и верифициране на зависимостите, което е гаранция за тяхната достоверност.

Считам, че интервалът, определен за преждевременна руптура на околоплодните мембрани (≥ 24 часа) е удължен. Границата на периода на безводие е ≥ 18 часа, възприет в литературата и практиката. При посочване на критериите в групата с "интравентрикуларна хеморагия" не е удачно ангажиране с диагноза "обструктивна хидроцефалия", за доказването на която са необходими допълнителни изследвания.

Резултати и обсъждане

В изпълнение на 1-^{ва} задача е проучена динамиката на хематологичните показатели от раждането до достигане на 39 п.к.в. при недоносените, родени под 29г.с и тези 30-33г.с. Резултатите показват следните зависимости:

1. По-зрелите недоносени /30-33г.с./ имат статистически значимо по-високи стойности на Hb, Ht, MCHC до 36 п.к.в., сравнени с тези на родените под 29 г.с. 2. От всички проследени показатели достоверни са разликите между двете групи за MCV във всички възрастни периоди. 3. Най-съществени са различията в 30, 33 и 36 п.к.в., като 33 п.к.в. се очертава като "критична".

Независимо от по-ниската зрялост към момента на раждането, недоносените, родени под 29г.с. имат големи компенсаторни възможности, които им позволяват да достигнат показателите на родените в 30-33г.с. към термин. При обсъждане на резултатите от хематологичните изследвания трябва да се има предвид и времето на клампиране на пъпния кордон след раждането, което може да окаже влияние.

Проследяването в динамика на **показателите на желязната обмяна** –серумно желязо - Fe, феритин - Ferr, трансферин – Tf, разтворими трансферинови рецептори - sTfR, тотален желязосвързващ капацитет -ТІВС, не установява статистически значими различия между групите. Промените в сатурацията на трансферина-SatTf, доказани чрез детайлизиране степента на железен дефицит насочват към Fe - претоварване при по-незрелите деца в 30 и 33 п.к.в. Тази част от проучването дава информация за динамичните вариации в желязния метаболизъм, за които липсват или са недостатъчни данните от литературата. Извеждат се формули за изчисления и допълнителна информация на базата на съществуващите корелации между показателите, както и тяхната роля за комплексната оценка.

Множество фактори могат да повлияят промените в кръвната картина и желязната хомеостаза през постнаталния период. Обект на проследяване са: **профилактика с еритропоедин, ранни хемотрансфузии, инфекциозни компликации, многоплодие** /задача 2/.

Сравняването на характеристиката на **профилактираните с еритропоедин (ЕП)** /късна профилактика след 8-я ден/ и непрофилактирани доказва различия само по отношение на късните хемотрансфузии /след 28 – я постнатален ден/ за родените под 29 г.с. Това е очакван резултат, като се има предвид началото на профилактиката и възможността за повлияване на еритропоезата. Интересни са съжденията, свързани със сравнителната оценка на отговора спрямо ЕП - профилактика за недоносените с различна зрялост. Дисертантката доказва по-добър ефект от профилактиката при родените под 29г.с., докато тези в 30-33г.с. имат по-добра хематологична кондиция, резултат на удълженото интраутеринно развитие и трансплацентарни доставки на Fe.

Разглеждайки **отражението на ранните хемотрансфузии** в групата под 29г.с. д-р Атанасова приема "способността на този контингент да реутилизира желязото, получено от донорските хемотрансфузии", в подкрепа на което изтъква еднаквите интраутеринно получени желязни запаси /липса на разлики в МСНС в проучването/. Последващите разсъждения относно промените в MCV, са недостатъчно обосновани, тъй като този показател няма достоверни разлики в нито един от периодите на проследяване. Същото се отнася и за твърдението: "при по-зрелите деца наличието на ранни хемотрансфузии е индикатор за интраутеринен компромат" - обсъжданите причини /близнаци и вродени инфекции/ при родените в30-33г.с. не показва статистически различия /табл 22/, а друго влияние не е проучвано.

Вродените и нозокомиални инфекции би трябвало да влияят върху хематологичните показатели при недоносените. Тези от тях със съчетани инфекции коректно са отпаднали от изследването. Установява се, че нозокомиалните инфекции снижават стойностите на MCV в 33п.к.в. в групата под 29 г.с., но не се променят при тази от 30-33г.с. По отношение на ретикулоцитите 33п.к.в. и 36 п.к.в са с очертани разлики. Тези резултати утвърждават тезата, застъпена и от дисертанта, че инфекцията и особено вътреболничната, сама по себе си и в съчетание с други фактори /антибиотици/ подтиска костно-мозъчната активност и е предпоставка за изява на анемия, особено при родените под 29г.с.

Хематологичните показатели в зависимост от фактора "многоплодие" не са изучавани детайлно /според литературата/. Кръвната картина е с по – добри показатели при по-незрелите близнаци при раждането, които в динамика въпреки изчерпването на резервите си ефективно мобилизират компенсаторните еритропоетични механизми и до термин се изравняват с едноплодните. Уместно е да се има предвид и по-високата честота на еритропоетинова профилактика при тях /86% срещу 70%/.

Проследяването на промените в желязния метаболизъм и влиянието на вече изброените фактори при 102 недоносени /профилактирани с ЕП - 59 и непрофилактирани - 43/ установява:

1.Най-значимо **профилактиката с ЕП** повлиява Ferr и sTfR в 33 и 36 п.к.в. Извежда се изводът, че към изписването е налице Fe - претоварване при непрофилактираните. Последното налага преценка на индикациите за суплементация, която в практиката рядко се прецизира. Посочена е и ролята на ЕП за превенция на реакциите на оксидативния стрес.

2.**Ранните хемотрансфузии** - известно е, че те са източник на свободно желязо, което при намален серумен желязо - свързващ потенциал, очертан при профилактираните от 33 до 36 п.к.в. може да е причина за усложнения. Изследването на satTf доказва Fe - претоварване при повече от 1/3 от трансфузираните деца и е три пъти по-честа находка към термина, в сравнение с нетрансфузираните - т.е ранните хемотрансфузии водят по-скоро до риск от претоварване.

3.В частта от проучването, касаеща **ролята на инфекциите** /табл. 29/ е налице обединяване на групите недоносени с вродени и придобити инфекции. Предполагам, че броят на пациентите им като отделни групи дисертантката е счела за недостатъчен, но по този начин се получава несъответствие с принципа на предходните изследвания и поставената задача /2.2/. Доказва се при инфектираните новородени при раждането преобладаване на случаите с желязен дефицит, който се корегира до термина в 80% от тях. Въз основа на проучването са очертани най-достоверните индикатори на желязния статус: Ferr и satTf.

4.**Ролята на многоплодието** - установени са адекватни желязни запаси при близнаците към момента на раждането, но промените регистрирани след 33п.к.в. са в полза на налягане на компенсаторните

механизми. Това е основание многоплодието да се приеме за рисков фактор по отношение на желязната обмяна.

В следващия раздел се разисква **ефектът от прилагането на рекомбинантен еритропоетин с цел профилактика на анемията върху честотата на късните хемотрансфузии /задача3/**. Тук проличава отново стремежът на дисертантката към детайлизиране и точност на изследването, проведено в групата 30-33г.с. Намерените зависимости имат определено значение за практиката: уточнява се най-удачния период за еритропоетинова профилактика /27-29г.с./, както и времето на нейното начало /ранно начало не води до редукция на късните хемотрансфузии /.

Д-рАтанасова продължава проучването, като проследява **влиянieto на ранните хемотрансфузии, инфекцията и многоплодието върху ефективността на еритропоетиновата профилактика /задача4/**. Тя доказва по-добър ефект от профилактиката при недоносените без ранни хемотрансфузии, намесата на нозокомиална инфекция като опорочаващ ефекта ѝ фактор в групата под 29 г.с. и липса на влияние на многоплодието.

В етиологията и патогенезата на специфичната патология на недоносените – бронхопулмонална дисплазия, ретинопатия, некротичен ентероколит и мозъчни кръвоизливи се обсъжда ролята на **оксидативния стрес /задача5/** и нарушената антиоксидантна защита. Един от пътищата за формиране на токсични радикали е цикъла на Fenton, свързан с метаболизиране на желязото. Това е причина излишъкът на свободно желязо да участва в генезата на горепосочената патология.

Изследванията на д-р Атанасова в тази си част са оригинални. Подобно проучване при недоносени не е правено у нас, освен обобщение на библиографските данни по проблема. От резултатите е видно, че честотата на заболяванията в контингента под 29г.с е неколкократно по-висока, отколкото в 30-33г.с. и близка до тази, посочена в литературата. Този факт се дължи на изявената незрялост, податливост и склонност към компликации в неонаталния период в първата група, водещи до преходни разстройства в хематологичните показатели и желязния метаболизъм. Доказаните по-ниски стойности на серумното желязо при тях /респективно MCV/, независимо от усложненията явно имат определящо значение за снижената заболяемост, резултат на оксидативен стрес в проучения контингент.

В целия раздел "Резултати и обсъждане" проличава стремежът на дисертанта към акуратност, търсене на зависимости и обяснения на фактите чрез сравняване им с наличните литературни данни, както и поднасяне на собствени съждения и заключения, твърде смело понякога. Онагледяването на резултатите е достатъчно, ясно за възприемане и добре изпълнено.

В резултат на проучването са изведени **5 извода**, които са в съответствие с поставените задачи и постигнатите резултати, добре формулирани. Приемам очертаните **приноси** с научнотеоретичен и

научноприложен характер, част от които носят **оригинален елемент**, а именно: първо по рода си проучване на динамиката на хематологичните показатели и тези на желязния метаболизъм при недоносени в условията на еритропоетинова профилактика, влиянието на някои фактори върху нея, промените при новородени с болести на оксидативния стрес. Много полезни за практиката са изработените протоколи за мониторинг на желязния статус при родени преди 33 г.с., както и терапевтичният протокол за профилактика на анемията.

Дисертантката представя три **научни публикации**, свързани с проучвания проблем и четири участия в научни форуми, едно от тях в чужбина, което съответства на изискванията.

Необходимо е да се отбележи, че д-р Атанасова се е съобразила изцяло с предварително отправените и забележки и препоръки, а направените по-горе към съответните раздели не намаляват качеството на дисертационния труд, който е нейно лично дело.

Препоръка: Да публикува разработените протоколи и проучванията, касаещи желязния метаболизъм.

Заключение

Дисертационният труд на д-р Виктория Атанасова третира актуален проблем с научно-теоретично и практическо приложение. Научната разработка е стойностна, с високо качество на реализация и оригиналност.

Авторката е рутиниран неонатолог, с много добра литературна осведоменост и умение да синтезира знанията. Опитът ѝ да навлезе в детайлите на динамичните възрастови промени на хемограмата, резултат на анемия при недоносените в условията на профилактично приложение на рекомбинантен еритропоетин, както и проучванията върху желязния метаболизъм заслужават адмирация и показват стремеж към задълбоченост на научното дирене.

Дисертационният труд съответства на изискванията, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника на МУ Плевен.

Въз основа на гореизложеното убедено предлагам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на д-р Виктория Атанасова Образователната и Научна степен "Доктор".

29.04.2013 г.

Рецензент:



Доц. Д-р Мая Кръстева, дм