

Рецензия

От Проф. д-р Мая Кръстева-Вилмош, дм
Началник Неонатологично отделение АГ клиника
УМБАЛ“ Св. Георги“ ЕАД Пловдив
МУ Пловдив

На основание Заповед № 2911/ 26.09.2023 г. на Ректора на МУ Плевен
Относно: Защита на дисертационен труд на тема „Жълтеница при доносени новородени деца – честота, етиология, профилактика, проследяване“ на д-р Татяна Димитрова Итова - докторант самостоятелна форма на обучение към Катедра Детски болести МУ Плевен във връзка с процедура за придобиване на ОНС ”Доктор” професионално направление 7 „Здравеопазване и спорт” 7.1 „Медицина” по Докторантска програма „Педиатрия“

На първото заседание на Научното жури на 04.10.2023г съм определена да изготвя рецензия

Биографични данни за докторанта

Д-р Татяна Итова завършва медицина в МУ Варна през 1994 година. Започва работа като неонатолог в МБАЛ град Русе през 1995 година, а от 2016 до 2022 година е лекар ординатор в Неонатологичното отделение на УМБАЛ “Медика“ гр. Русе. От 2022 година е Началник Неонатологично отделение в същата болница. Общият ѝ трудов стаж по Неонатология до момента е 28 години.

Има придобити специалности по Педиатрия от 2004г. и по Неонатология от 2012 г. През 2010 г. придобива ОКС “Магистър по Здравен Менинджмънт“

Член е на Българската Асоциация по Неонатология и Педиатрия. Владее английски и руски език.

Жълтеницата в неонаталния период е най-често срещаното състояние при новородените. Физиологичната и проява засяга почти всички доносени и недоносени деца, а конкретната причината за патологичното повишаване на билирубина, както и неговото персистиране в една част от случаите в тази възрастова група може да остане недефинирана. Множество допълнителни фактори, свързани с майката /фамилни, патология на бременността и раждането и др./ и новороденото /гестационна възраст, асфиксия и др./ играят роля за степенната изява на иктера. Неинвазивното определяне чрез транскутанно измерване на билирубина е лесен и достъпен метод, ориентиращ за необходимостта от диагностика и провеждане на лечение с утвърдени методи. Все още проучванията за възможностите за профилактиката на неонаталната жълтеница са ограничени.

В този смисъл темата на дисертационния труд е актуална и дисертабилна.

Настоящият научен труд се състои от 176 стандартни страници, съдържа 2 приложения. **Структурата му отговаря на изискванията за дисертационен труд и се представя както следва от:**

- Въведение - 2 стр.
- Литературен обзор - 37стр.
- Цел и задачи - 2 стр.
- Материал и методи - 10 стр.
- Резултати и обсъждане - 62 стр.
- Изводи - 2 стр.
- Заключение - 1 стр.
- Приноси - 1 стр.
- Научни публикации, свързани с дисертационния труд – 2 стр.
- Приложения - 3 стр.
- Библиография - 18 стр.
- Приложения- 4 стр.

В литературния обзор подробно се разискват исторически данни, свързани с откриването на билирубина и метаболизма му, на хемолитичната болест на новороденото, методите на лечение и профилактиката ѝ. Представена е физиологията на билирубиновата обмяна, нейните особености при новороденото и използваните номограми. В подраздела „Класификация и разпространение на неонатална жълтеница“ се акцентира върху патогенетичните механизми и клинично-лабораторните промени при различните видове жълтеници. Изброени са и някои социо-демографски и медицински рискови фактори, свързани с бременността и новороденото, посочена е тяхната роля за патологична изява на иктер в неонаталния период. Текстът на обзора включва прилаганите и нови методи за лечение, възможностите за профилактика на жълтениците с използване на различни пробиотични щамове.

Авторката разисква пролонгираната неонатална жълтеница, която е често срещана в практиката при някои деца, но може да бъде и инициален симптом на заболявания, изискващи своевременна диагноза и лечение. Очертана е необходимостта и начините за неврологично проследяване на тези деца с оглед изключване на неврологичен дефицит, последица на патологичен иктер.

В края на обзора е представено обобщение, мотивиращо дисертанта да разработи настоящия дисертационен труд.

Литературният обзор е добре структуриран, умело са поднесени данните от библиографията, което показва теоритично и практическо познаване на проблема, способността за систематизиране на знания и информация от дисертантката.

Целта на проучването е ясно формулирана и за нейното изпълнение са посочени **5 задачи**, които детайлизират насоките на изследването.

Изписването на задача 4-та тук не е идентично с това в Раздел "Резултати и обсъждане,,.

Материал и методи:

Първоначалното проучване обхваща 919 доносени новородени, от които отпадат по различни причини 353 деца и в изследването са включени 566. Това е голям контингент проучени пациенти. Процесът на тяхната селекция е представен на фиг. 1.1, която най-вероятно поради техническа грешка не фигурира в този раздел, а е поместена в частта „Резултати и обсъждане - задача 1-ва”. Уместно е дизайнът на проучването да бъде допълнен и с броя на новородените в съответните групи според задачите на проучването. Точно са определени критериите за подбор на участниците в изследването, както и тяхното групиране според вида на жълтеницата, механизма на раждане, начина на хранене, пол, тегло и гестационна възраст при раждането.

Описани са използваните методи - документални, клиничко-лабораторни, инструментални, профилактични и др., приложени при провеждане на проучването. Верифицирана е методиката на транскутанно определяне на билирубина чрез успоредно изследване и на серумния билирубин преди и след фототерапия.

Изброени са статистическите методи, които гарантират достоверността на резултатите.

Резултати и обсъждане. С обединяването на резултатите и обсъждането е избегнато повтарянето на първите при тяхното тълкуване.

Дисертантката установява най-висока честота на разпространение на АВО кръвно групова изоимунизация и намаляване на честотата на Резус изоимунизацията, което е напълно обяснимо не само предвид рутиното провеждане на анти Д профилактиката пре и постнатално при бременните и родилките /задача 1-ва/. В структурата на пролонгираната неонатална жълтеница към 28-я ден дялът на изключително кърмените деца е най-голям - 57%. Анализът в тази група показва наличие на проблеми, свързани с храненето - прехранване, недохранване, повръщане, обстипацио при всички тях според фиг 1.4. На фона на препоръките на СЗО за ексклузивно кърмене до 6-я месец този резултат е смущаващ.

Изследването /задача2/ не доказва влияние на демографските фактори - семейно положение, образование и местоживееие на бременната върху патологичната и пролонгирана жълтеница на новороденото. По отношение на последната значение има гестационната възраст при раждане, а това е свързано отчасти с по-висок брой деца, родени в 37-38 гестационна седмица. Известен факт е, че тази група се характеризира с удължено протичане на иктера.

Проследяването на рисковите фактори, свързани с бременността установява ролята на заплашващо преждевременно раждане за изява на жълтеница на 2-ри и 5-ти ден при 5.1% от новородените. Преекламписията е регистрирана при 8.5 % от бременните, като около 1/3 от техните деца са с прояви на хипербилирубинемия. Не е доказана корелация между нивата на общия билирубин и тази майчина патология в ранния неонатален период.

Приблизително 60% от новородените на майки с възпалителни заболявания на женската полова система са с по-висок общ билирубин на 3-ти ден. Известно е, че инфекциите на майката /обща и генитални/ особено в последния триместър могат да са причина за инфектиране на плода и новороденото, а това да обуслови и повишаване на билирубина при тях след раждането. Липсата на характеристика на новородените в тази посока затруднява тълкуването на получения резултат.

Новородените, родени по механизма на нормално раждане в сравнение с родените чрез секцио цезареа се оказват със статистически значима по-висока честота на хипербилирубинемия до 5-я, на 14-и и 28-и ден. Дисертантката доказва умерено силна корелация между механизма на раждане по вагинален път с приложение на повече от 5 Е окситоцин и нива на билирубина в ранния неонатален период, установено и от други автори. Но за да се изключи напълно ролята на по-високата доза окситоцинова стимулация върху стойностите на билирубина при вагинално родените деца в сравнение с тези, родени чрез цезарово сечение би следвало двете групи да бъдат съпоставени.

Не е проследено влиянието на фактори като гестационна възраст, родови травми, които могат да допринесат за обяснението на по-горе получения резултат.

Очаквано новородените с умерена и тежка асфиксия се представят с повишени стойности на билирубин, което се дължи на негативното влияние на постнаталната асфиксия върху билирубиновия метаболизъм.

Изследването установява, че кърмените деца са със сигнификантно по-високи нива на общия билирубин за целия период на наблюдение, статистически значими на 5-ти, 14-ти и 28-и ден в сравнение с тези, хранени със стандартна формула. В групата с пролонгирана жълтеница превалят децата на естествено хранене-79%. Независимо от това липсва достоверна разлика в продължителността на изявата на жълтеницата в зависимост от начина на хранене.

В обсъждането към тази задача дисертантката сравнява своите резултати с тези на други автори и прави опит да обясни получените резултати. Според цитираните в библиографията изследователи на етиологичната структура на пролонгираната жълтеница /табл.2/ причините са разнообразни, а данните за относителния им роля варират в широки граници. Това потвърждава мултифакторната генеза на удължената жълтеница, в част от случаите с неясен произход и затруднено уточняване на диагнозата в рамките на неонаталния период.

В задача 3 се проследява динамиката на общия билирубин до достигане на референтни граници с цел съставяне на номограма, която е полезна за неонатологичната практика.

Проучването за профилактичното приложение на пробиотиците при хипербилирубинемията на новороденото /задача 4-та/ е с оригинален характер. Използването им в различни направления в медицинската практика е широко разпространено. В неонаталния период те също намират приложение предимно с цел формиране и подържане баланса на чревната микробиота. Предимство на изследването е сравняване ефектът и продължителността на приложение на три пробиотични щама.

В 5-та задача дисертантката проследява отражението на пролонгираната жълтеница върху нервно-психическо развитие, тегловната крива и нивата на хемоглобина до 6 месечна възраст. Установява се нормален тегловният прираст до 6-я месец и благоприятна прогноза за неврологично развитие за 96.7% от децата. Д-р Итова отбелязва, че е необходимо по-продължително наблюдение, за да се регистрира дълготрайното влияние на пролонгираната билирубинемия върху развитието на детето. Част от изследванията в тази задача, касаещи неврологичното проследяване на децата имат също оригинален характер.

Въз основа на резултатите от проведеното изследване са очертани **5 извода** съответно на поставените задачи. Изводи №4 и 5 могат да бъдат по-добре формулирани, като се избегнат тектовете в първата им част.

Приносите на дисертационния труд са категоризирани в две групи: с научно-теоритичен и научно-приложен характер. Дисертантката не се е съобразила с предварителната препоръка да се очертаят тези от тях с оригинален характер /задача 4 и част от задача 5/. Те са ценни, подчертават достоинства и значимостта на научния труд.

Приемам приносите, но не считам за достатъчно обосновано да се определя сравняването на ефектите от профилактичното приложение на пробиотиците върху билирубинемията при новородените като „първо в световен мащаб”. Д-р Итова цитира резултати и от други изследвания, а и проучванията, посочени в библиографията са само една част от тези, посветени на проблема.

Библиографията включва 306 литературни източници - 14 на кирилица и 292 на латиница. 53.4% от всички публикации са от последните 10 години, като от тях 44.2% - от последните 5 години - т.е библиографията е съвременна.

Резултатите от настоящето научно изследване са **онагледени с 46 фигури и 26 таблици**, които са ясни и се възприемат лесно.

Пълнотекстови публикации /4 броя - 2 в международни списания/ и **участието в научни форуми** /8 броя - 5 от които в чужбина/, свързани с дисертационния труд отговарят на изискванията.

Авторефератът е добре оформен и представя в синтезиран вид дисертационния труд. Последният е написан на граматично и стилово издържан език.

Заключение: Д-р Татяна Итова е изграден неонатолог, с достатъчен професионален опит и интерес към научно дирене, което я мотивира да разработи настоящия дисертационен труд. Като цяло научния труд отговаря на изискванията за структура и съдържание. Той е лично дело на дисертантката.

Цялостната ми оценка за дисертационния труд на тема „Жълтеница при доносени новородени деца – честота, етиология, профилактика, проследяване“ на д-р Татяна Димитрова Итова е положителна. От авторската справка е видно съответствие и изпълнение на минималните национални изисквания за ОНС ”Доктор” според ЗРАСРБ и ПРАС на МУ Плевен.

Предлагам на Уважаемите членове на Научното жури да присъдят ОНС “Доктор“ на д-р Татяна Димитрова Итова - докторант самостоятелна форма на обучение към Катедра Детски болести МУ Плевен по Докторантска програма „Педиатрия“.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

15.10.2023

Проф. д-р Мая Кръстева-Вилмош, дм

Review

By Prof. Dr. Maya Krasteva-Vilmos, MD, PhD
Head of Neonatal Department Obstetrics and Gynecology Clinic
University Hospital "Saint George" Plovdiv
Medical University Plovdiv

On the basis of an Order № 2911 / 26.09.2023 of the Rector of Medical
University Pleven

Regarding: Defense of a dissertation on "Jaundice in full-term newborn children – frequency, etiology, prophylaxis, follow-up" by Dr. Tatyana Dimitrova Itova - PhD student - independent form of education at the Department of Pediatric Diseases Medical University Pleven in connection with the procedure for acquiring Educational Science Degree "Doctor" professional field 7 "Healthcare and sports" 7.1 "Medicine" under the Doctoral Program "Pediatrics"

At the first meeting of the Scientific Jury on October 4, 2023 I was determined to prepare a review

Biographical data about the PhD student

Dr. Tatyana Itova graduated in medicine from the Medical University of Varna in 1994. She started working as a neonatologist at the University Hospital in Ruse in 1995, and from 2016 to 2022 she was a resident doctor at the Neonatal Department of the University Hospital "Medica" Ruse. Since 2022 she is Head of the Neonatology Department at the same hospital. Her total work experience in Neonatology up to date is 28 years.

Dr. T. Itova has acquired specialties in Pediatrics since 2004 and in Neonatology since 2012. In 2010, she acquired the educational qualification degree "Master of Health Management"

She is a member of the Bulgarian Association of Neonatology and Pediatrics. Speaks English and Russian.

Jaundice in the neonatal period is the most common condition in newborns. Its physiological manifestation affects almost all full-term and premature infants, and the specific cause of the pathological increase in bilirubin, as well as its persistence in some of the cases in this age group may remain undefined. Numerous additional factors related to the mother /familial, pathology of pregnancy and childbirth, etc./ and the newborn/ gestational age, asphyxia, etc. / play a role in the degree manifestation of jaundice. The non-invasive determination by transcutaneous measurement of bilirubin is an easy and accessible method orienting the need for diagnosis and treatment with

established methods. Studies on the possibilities for the prevention of neonatal jaundice are still limited.

In this sense, the topic of the dissertation work is current and dissertationable.

The following study consists of 176 standard pages, contains 2 annexes. **Its structure meets the requirements for** a dissertation and is presented as follows by:

- Introduction - 2 p.
- Literature review - 37p.
- Objective and tasks - 2 p.
- Material and methods - 10 p.
- Results and discussion - 62 p.
- Inference - 2 p.
- Conclusion - 1 p.
- Contributions - 1 p.
- Scientific publications related to the dissertation — 2 p.
- Annexes - 3 p.
- Bibliography - 18 p.
- Annexes- 4 p.

The **literature review** discusses in detail historical data related to the discovery of bilirubin and its metabolism, hemolytic disease of the newborn, methods of treatment and its prevention. The physiology of bilirubin exchange, its features in the newborn and the nomograms used are presented. The subsection "Classification and distribution of neonatal jaundice" focuses on pathogenetic mechanisms and clinical laboratory changes in patients with different types of jaundice. Some socio-demographic and medical risk factors related to pregnancy and the newborn are also listed, their role in the pathological manifestation of icterus in the neonatal period is indicated. The text of the review includes the applied and new methods of treatment, the possibilities for prevention of jaundice using different probiotic strains.

The author discusses prolonged neonatal jaundice, which is common in practice in some children, but can also be an initial symptom of diseases requiring timely diagnosis and treatment. The need and methods for neurological follow-up of these children are outlined in order to rule out a neurological deficit, a consequence of pathological jaundice.

At the end of the review, a summary is presented, motivating the PhD student to develop this dissertation.

The literature review is well structured, the data from the bibliography are skillfully presented, which shows theoretical and practical knowledge of the problem, the ability to systematize knowledge and information from the PhD student.

The purpose of the study is well formulated and for its implementation 5 tasks are indicated, which detail the guidelines of the study.

The writing of task 4 here is not identical to that in the "Results and discussion" section.

Material and methods:

The initial study involved 919 full-term newborns, of which 353 children dropped out for various reasons and included 566 in the study. This is a large contingent of patients studied. The process of their selection is presented in Figure 1.1, which most likely due to a technical error does not appear in this section, but is included in the part "Results and discussion - Task 1". It is appropriate to complement the design of the study with the number of newborns in the respective groups according to the tasks of the study. The criteria for the selection of study participants are precisely defined, as well as their grouping according to the type of jaundice, the mechanism of birth, the way of feeding, sex, weight and gestational age at birth.

The methods used are described - documentary, clinical-laboratory, instrumental, prophylactic, etc., applied in the conduct of the study. The methodology of transcutaneous determination of bilirubin by parallel examination of serum bilirubin before and after phototherapy is verified.

The statistical methods that guarantee the credibility of the results are listed.

Results and discussion. By combining the results and the discussion, the repeating of the former in their interpretation has been avoided.

The PhD student found the highest frequency of distribution of ABO blood group isoimmunization and a decrease in the incidence of Rhesus isoimmunization, which is fully explained not only given the routine conduct of anti-D prophylaxis before and postnatally in pregnant and parturient women /task 1-st/. In the structure of prolonged neonatal jaundice on the 28th day, the share of exclusively breastfed children is the largest - 57%. The analysis in this group shows the presence of problems related to nutrition - overeating, malnutrition, vomiting, constipation in all of them according to Figure 1.4. Compared with WHO recommendations for exclusive breastfeeding until the 6th month, this result is disturbing.

The study /task2nd/ does not prove the influence of demographic factors - marital status, education and place of residence of the pregnant woman on the pathological and prolonged jaundice of the newborn. Regarding the latter, the gestational age at birth is important, and this is partly related to a higher number of children born at 37-38 weeks of gestation. It is a known fact that this group is characterized by prolonged course of jaundice.

Follow-up of the risk factors related to pregnancy established the role of threatened preterm birth for the appearance of jaundice on days 2 and 5 in 5.1% of newborns. Preeclampsia is registered in 8.5% of pregnant women, and about 1/3 of their children have manifestations of hyperbilirubinemia. No correlation between total bilirubin levels and this maternal pathology in the early neonatal period has been demonstrated.

Approximately 60% of the newborns of mothers with inflammatory diseases of the female reproductive system have a higher total bilirubin on day 3. It is known that infections of the mother /common and genital/, especially in the last trimester, can cause infection of the fetus and newborn, and this can also cause an increase in bilirubin in them after birth. The lack of characteristic of newborns in this direction makes it difficult to interpret the result obtained.

Newborns born by the mechanism of normal birth compared to those born by cesarean section were found to have a statistically significant higher incidence of hyperbilirubinemia by the 5th, 14th and 28th days. The PhD student showed a moderately strong correlation between the mechanism of birth by the vaginal route with administration of more than 5 E oxytocin and bilirubin levels in the early neonatal period, established by other authors. However, in order to completely exclude the role of higher dose oxytocin stimulation on bilirubin values in vaginally born children compared to those born by caesarean section, the two groups should be compared.

The influence of factors such as gestational age, birth injuries, which may contribute to the explanation of the above result has not been traced.

As expected, newborns with moderate and severe asphyxia present with increased bilirubin values, which is due to the negative impact of postnatal asphyxia on bilirubin metabolism.

The study found that breastfed children had significantly higher levels of total bilirubin over the entire observation period, statistically significant on days 5, 14 and 28 compared to those fed standard formula. In the group with prolonged jaundice, the children who are breastfed are majority - 79%. Nevertheless, there is no reliable difference in the duration of jaundice depending on the way of eating.

In the discussion to this task, the PhD student compares her results with those of other authors and tries to explain the obtained results. According to the researchers cited in the bibliography of the etiological structure of prolonged jaundice /table2/ the causes are varied, and the data on their relative role vary widely. This confirms the multifactorial genesis of prolonged jaundice, in some cases of unclear origin and difficulty in specifying the diagnosis within the neonatal period.

Task 3 tracks the dynamics of total bilirubin to reach reference limits in order to compile a nomogram that is useful for neonatal practice.

The study on the prophylactic use of probiotics in hyperbilirubinemia of the newborn / task 4 / is of an original nature. Their use in various areas in

medical practice is widespread. In the neonatal period, they are also used primarily for the purpose of forming and maintaining the balance of the intestinal microbiota. The advantage of the study is to compare the effect and duration of administration of three probiotic strains.

In the 5th task, the PhD student tracked the impact of prolonged jaundice on neuro-mental development, weight curve and hemoglobin levels up to 6 months of age. The normal weight gain up to the 6th month and a favorable prognosis for neurological development are established for 96.7% of children. Dr. Itova notes that longer monitoring is needed to register the long-term impact of prolonged bilirubinemia on child development. Some of the research in this task concerning the neurological follow-up of children is also of an original nature.

Based on the results of the conducted research, **5 conclusions** are outlined respectively of the tasks set. Conclusions No. 4 and 5 can be better formulated by avoiding the texts in their first part.

The contributions of the dissertation are categorized into two groups: of a scientific-theoretical and a scientifically applied nature. The PhD student has not complied with the preliminary recommendation to outline those of them of an original nature / task 4 and part of task 5 /. They are valuable, emphasize the merits and significance of scientific work.

I accept the contributions, but I do not consider it sufficiently justified to define the comparison of the effects of prophylactic administration on bilirubinemia in newborns as a 'global first'. Dr. Itova cites results from other studies, and the studies mentioned in the bibliography are just some of those dedicated to the problem.

The bibliography includes 306 literary sources - 14 in Cyrillic and 292 in Latin. 53.4% of all publications are from the last 10 years, of which 44.2% - from the last 5 years - the bibliography is contemporary.

The results of this scientific study are **illustrated with 46 figures and 26 tables**, which are clear and easy to understand.

Full-text publications /4 releases - 2 in international journals/ and **participation in scientific forums** /8 of which 5 are abroad/ related to the dissertation meet the requirements.

The **abstract** is well-formed and presented in a synthesized form of the dissertation work. The latter is written in a grammatical and stylistically sound language.

Conclusion: Dr. Tatyana Itova is a neonatologist with sufficient professional experience and interest in scientific research, which motivates her to develop this dissertation. In general, the scientific work meets the requirements for structure and content. It is the personal work of the PhD student.

My overall assessment of the dissertation on "Jaundice in full-term newborn children – incidence, etiology, prophylaxis, follow-up" by Dr. Tatyana DimitrovaItova is positive. From the author's reference it is evident compliance and fulfillment of the minimum national requirements for educational science degree "Doctor" according to Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and Regulations for the Development of Academic Staff of Medical University Pleven.

I propose to the Honorable Members of the Scientific Jury to award the Educational Science Degree “PhD” to Dr. Tatyana DimitrovaItova - PhD student an independent form of education at the Department of Pediatric Diseases Medical University Pleven under the Pediatrics Doctoral Program "Pediatrics".

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

15.10.2023

Prof.Dr. Maya Krasteva-Vilmos, , MD, PhD