

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Є.І. Степанової на дисертаційну роботу Євтушок Богдани Анатоліївни на тему: "Клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад неавральної трубки (на моделі Рівненської області)", представлену до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.15—генетика (медичні науки)

Актуальність теми. Дисертаційна робота Євтушок Б.А. присвячена одній з важливих проблем генетики і медицини в цілому, а саме, епідеміологічним дослідженням вад нервової трубки (ВНТ) в Рівненській області, визначенню їх клініко-генетичних характеристик, встановленню основних чинників ризику їх розвитку та обґрунтуванню системи заходів щодо профілактики цієї патології і зменшення її негативного медико-соціального впливу.

Актуальність даного дослідження полягає у тому, що незважаючи на пильну увагу до проблеми вроджених вад, у тому числі, й вад невральної трубки, багато її аспектів залишаються остаточно не визначені, а заходи профілактики є недостатньо ефективним та потребують вдосконалення.

Відомо, що еволюція захворюваності й смертності в усіх країнах світу характеризується зниженням інфекційної та виходом на перший план вродженої та спадкової патології.

В Україні вроджені вади розвитку стабільно посідають провідне місце в структурі смертності дітей першого року життя, а серед мертвонароджених кожна третя дитина має цю патологію.

Вроджені вади невральної трубки зустрічаються у новонароджених з помітною частотою, у світі щорічно реєструється близько 300000 випадків ВНТ. Вони є однією з причин перинатальних втрат і летальних випадків на першому році життя. Діти з цією патологією є інвалідами з дитинства, потребують

тривалого комплексного лікування, а їх життя нерідко стає справжньою трагедією для сім'ї та суспільства.

Слід підкреслити, що підвищений антропогенний тиск, особливо після Чорнобильської катастрофи, є потенційною загрозою виникнення негативних генетичних наслідків, модифікаційних та мутаційних змін, які можуть суттєво збільшити генетичний вантаж популяції.

Враховуючи погіршення екологічної та соціально-економічної ситуації, можна очікувати зростання вроджених та спадкових захворювань, у тому числі, вроджених вад невральної трубки, збільшення їх питомої ваги у структурі причин мертвонароджуваності та дитячої смертності.

Проте, незважаючи на пильну увагу до проблеми ВНТ, багато питань ще далекі від остаточного вирішення: не визначена роль окремих медико-біологічних та екологічних факторів, у тому числі, іонізуючої радіації у виникненні вад невральної трубки, а епідеміологічні дослідження, які досі проводилися в Україні, не відповідають міжнародним вимогам. Суттєвого вдосконалення потребують також методичні підходи щодо первинної та вторинної профілактики ВНТ.

Тому проведення епідеміологічних досліджень вад невральної трубки з використанням сучасних технологій, визначення клініко-генетичних характеристик ВНТ і провідних факторів ризику, що сприяють їх виникненню, та обґрунтування найбільш ефективних шляхів профілактики є однією з важливіших проблем сучасної генетики та педіатрії.

Таким чином, напрямок досліджень, обраний дисертантом, має безсумнівну актуальність, теоретичну та практичну значущість.

Мета роботи полягала у визначенні клініко-генетичних та епідеміологічних характеристик ВНТ у Рівненській області для обґрунтування та розробки підходів до профілактики ВНТ шляхом виявлення факторів ризику їх виникнення.

Для її досягнення вирішувалися такі основні завдання як: визначити популяційні частоти ВНТ у плодів та новонароджених у Рівненській області впродовж 2000–2014 рр; дослідити клініко-генетичні характеристики ВНТ у

Рівненській області: нозологічні форми, розподіл за статтю, генотипи матерів, повторні випадки цих вад в родинях, ВНТ і багатоплідні вагітності, ВВР у сибсів, поєднання ВНТ з іншими вродженими аномаліями; провести аналіз біологічних характеристик вагітностей плодами з ВНТ та порівняти їх з вагітностями плодами без ВВР залежно від регіону походження випадку (Полісся або не-Полісся); порівняти частоти ВНТ та рівні інкорпорованого Cs-137 у вагітних жінок області залежно від регіону проживання (Полісся і не-Полісся); визначити вміст фолатів в еритроцитах та сироватці крові жінок репродуктивного віку Рівненської області; вивчити обізнаність жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти у запобіганні ВВР та рівень вживання фолієвої кислоти (перед та під час вагітності) жінками Рівненської області, які мали вагітність плодом із ВНТ; розробити заходи профілактики ВНТ на підставі виявлення факторів ризику, клініко-генетичних та епідеміологічних характеристик.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконані в рамках тематичного плану НДР кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи: «Визначення генетичних основ ризику розвитку патологічних станів на різних етапах онтогенезу» 0114U002215, термін виконання 02.14–12.18 рр. кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П. Л. Шупика.

Наукова новизна. Вперше за методологією EUROCAT проведено дослідження вроджених вад невральної трубки на радіоактивно забруднених територіях; на моделі Рівненської області визначено епідеміологічні, клініко-генетичні особливості та чинники ризику, які сприяють розвитку ВНТ; обґрунтовано заходи, спрямовані на покращення профілактики та діагностики ВНТ.

Встановлено, що частота ВНТ у Рівненській області за 2000–2014 рр. є однією з найвищих у Європі – 20,28 на 10000 живо- і мертвонароджених у

порівнянні з середнім показником серед членів EUROCAT у 2005–2012 рр. – 9,7 на 10000 живо- і мертвонароджених.

Визначено контрасти між Поліським та не-Поліським регіонами області: частота ВНТ у Поліссі склала 23,4 на 10000 живонароджених і була достовірно вищою, ніж частота ВНТ у не-Поліському регіоні (17,5 на 10000 живонароджених).

Показано, що високі частоти ВНТ у Поліссі спостерігаються на тлі вищих (у порівнянні з не-Поліссям) рівнів інкорпорованого ^{137}Cs у популяції вагітних жінок, які дорівнювали відповідно 2549 та 713 Бк ($p < 0,05$).

Вперше доведено, що у популяції вагітних жінок з більш високим рівнем інкорпорованого ^{137}Cs визначався і більш високий ризик розвитку вроджених вад невральної трубки (ВШ 1,34; 95% ДІ: 1,11–1,62).

Виявлено, що ВНТ у Рівненській області, зареєстровані у 2000–2014 рр., коливалися по роках і були представлені переважно ізольованими випадками (86,2%). Співвідношення між статями (переважання жіночої статі серед цефалад-ВНТ) та ризик ВНТ для сибсів (2,4%) відповідали таким в інших популяціях в Європі та світі. Найчастіше вони поєднувалися з певними категоріями вроджених вад, особливо з вадами серединної лінії (у 67% випадків МВВР з ВНТ невідомої етіології).

Підтверджено, що підвищений ризик ВНТ спостерігався при вагітностях із порядковими номерами 4 і вище та серед жінок, які мали в анамнезі спонтанні аборти ($p < 0,05$).

Відмічено, що рівні фолатів в еритроцитах і сироватці крові жінок репродуктивного віку в літній період року знаходилися в межах референтних значень і не відрізнялися залежно від регіону проживання ($p > 0,05$), що свідчить про достатнє надходження фолатів з продуктами харчування в цей сезон року.

Встановлено недостатній рівень обізнаності жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти та визначено шляхи її покращення.

На основі виявлених особливостей та факторів ризику ВНТ у Рівненській області до загальноприйнятої методики профілактики ВНТ (вживання фолієвої кислоти у периконцепційному періоді, раціональне харчування) обґрунтовано необхідність включення додаткових заходів, а саме, поглиблене преконцепційне консультування жінок із порядковим номером вагітності 4 і вище та жінок зі спонтанними абортами в анамнезі; дотримання принципів раціонального харчування, виключення продуктів забруднених радіонуклідами та застосування харчових композицій з радіозахисними властивостями.

Значення для науки та практики. Проведені дослідження поповнили та розширили наукові пізнання щодо, частоти, структури вроджених вад невральної трубки у плодів і новонароджених Рівненської області. Їх практичне значення полягає у встановленні територіальних особливостей (Полісся і не-Полісся), структури та величини відносного ризику виникнення ВНТ на територіях з різним рівнем забруднення ^{137}Cs , що дозволяє оптимізувати планування обсягу необхідної медичної допомоги. Встановлення провідних чинників ризику, більшість з яких є керованими, надає підстави для розробки більш ефективних, цілеспрямованих профілактичних заходів з усунення або мінімізації несприятливого впливу цих негативних чинників на виникнення ВНТ.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій. Достовірність наукових положень забезпечена великим обсягом фактичних матеріалів, які були отримані автором в ході виконання дисертаційної роботи.

Дослідження має ґрунтовну методологічну та методичну основу, воно побудоване за міжнародними стандартами (ICBDSR, EUROCAT), що забезпечило досягнення мети та вирішення поставлених завдань.

Дисертаційна робота виконувалася на базі Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру імені Віктора Поліщука (РОКЛДЦ). Проводився аналіз даних обласного реєстру вроджених вад розвитку про 472 випадки ВНТ, які були зібрані за 2000–2014 рр. за стандартами ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) та EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies). Також проаналізовано

дані обласного реєстру новонароджених про 232770 живо- і мертвонароджених дітей за 2000–2014 рр. з метою порівняння сезонності зачаття та визначених характеристик вагітностей з ВНТ та вагітностей у загальній популяції. Дані про ВВР включали випадки серед живо- і мертвонароджених, переривань вагітності та спонтанних абортів, зібрані з множинних джерел інформації. Категоризація нозологічних форм ВНТ проведена згідно з критеріями, визначеними ICBDSR і EUROCAT. Частоти ВВР вираховувалися на 10000 живонароджених. Сезонність виникнення ВНТ вивчалася за місяцем зачаття плода, який визначався датою останньої менструації у матері. Сезонні коливання частот ВНТ були встановлені з використанням розподілу за місяцями року.

З метою дослідження клініко-генетичних характеристик ВНТ вивчалися родоводи сімей, де спостерігалися випадки цих вад. Дослідження особливостей репродуктивного анамнезу жінок, що мали вагітності плодами з ВНТ, базувалася за принципом порівняння визначених характеристик групи дослідження та контрольної групи. У групу дослідження включено 464 випадки ВНТ. Контрольну групу складали 450 вагітностей, що завершилися народженням живонароджених дітей без ВВР. Було проаналізовано реєстраційні генетичні карти пробандів основної і контрольної груп для вивчення особливостей генеалогічного анамнезу.

Обізнаність жінок репродуктивного віку щодо профілактичного значення фолієвої кислоти у запобіганні ВНТ проводилося методом інтерв'ю, усього проведено опитування 224 вагітних жінок віком від 17 до 42 років.

Рівень фолатів в еритроцитах і сироватці крові визначався методом електрохемілюмінесценції відповідно у 93 і 83 жінок репродуктивного віку (від 18 до 39 років).

Аналіз поліморфних варіантів генів фолатного циклу проводився за допомогою молекулярно-генетичні досліджень.

Вимірювання рівня інкорпорованого ^{137}Cs проведено у 4795 вагітних жінок за допомогою спеціалізованого програмно-апаратного комплексу спектрометрії внутрішнього випромінювання людини «СВИЧ-МЗ «СКРИННЕР».

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою сучасних комп'ютерних технологій.

Таким чином, достовірність результатів дослідження ґрунтується на великому за обсягом фактичному матеріалі, адекватно проведеній статистичній обробці і поглибленому аналізі отриманих даних, що дозволило зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Висновки (їх 7) та практичні рекомендації носять об'єктивний та обґрунтований характер, чітко аргументовані, базуються на результатах власних досліджень та належній статистичній обробці, логічно впливають з суті отриманих даних.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 123 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаної літератури містить 218 джерел (зокрема 32 кирилицею, 186 латиницею) і складає 26 сторінок. Дисертація містить 28 таблиць, 34 рисунки та 4 додатки.

Розділ 1 (огляд літератури) являє собою аналітичне дослідження світової літератури. Він складається з трьох підрозділів і охоплює питання, що стосуються уявлень про епідеміологію вад невральної трубки у різних країнах світу, ембріологічних засад їх формування, біологічних, екологічних та соціальних чинників їх виникнення. Особливу увагу дисертант приділяє радіаційному фактору ризику та імовірності його впливу на підвищення частоти ВНТ. Докладно аналізуються підходи, які застосовуються для профілактики цієї важкої патології.

Справедливо підкреслюючи недостатність та фрагментарність наукових даних за багатьма аспектами розглянутого питання, дисертант обґрунтовує необхідність своєї роботи.

У розділі 2 "Матеріали і методи дослідження" докладно описано дизайн дослідження. Обґрунтовано програму широкого наукового пошуку з використанням для епідеміологічних досліджень методології ICBDSR і EUROCAT. Детально надано матеріал, який слугував базою для проведення

клініко-генетичних та епідеміологічних досліджень. Ретельну обробку отриманих даних проведено із застосуванням сучасних комп'ютерних технологій. Достатні за обсягом матеріали, адекватні поставленій меті та завданням методи досліджень, належна статистична обробка та аналіз отриманих даних дозволили автору отримати об'єктивні та достовірні результати.

Розділ 3 присвячений результатом власних досліджень. Він складається з чотирьох окремих підрозділів, у яких надається детальна характеристика отриманим результатам, а саме: клініко-генетичним та епідеміологічним характеристикам вад невральної трубки (на основі вивчення популяції Рівненської області); визначенню рівнів фолатів в еритроцитах та сироватці крові жінок репродуктивного віку; обізнаності жінок репродуктивного віку щодо профілактичного значення фолієвої кислоти; розробці заходів профілактики вад невральної трубки в на основі виявлених факторів ризику, клініко-генетичних та епідеміологічних особливостей, ВНТ у Рівненській області.

Результати досліджень у цьому розділі викладені логічно та послідовно, що крок за кроком дозволило автору повністю розкрити мету та завдання дисертаційної роботи.

Отримані дані у кожному підрозділі надані у змістовних таблицях та рисунках і представляють узагальнену характеристику результатів досліджень. Як позитивний факт, слід відмітити, що допоміжна частина з них представлена у 4 додатках, що покращує сприйняття матеріалу.

На підставі аналізу даних про ВНТ, зібраних згідно з міжнародними стандартами (методологія ICBDSR і EUROCAT) визначено епідеміологічні, клініко-генетичні особливості та чинники ризику, які сприяють розвитку ВНТ. Доведено, що частота ВНТ у Рівненській області за 2000–2014 рр. є однією з найвищих у Європі, при цьому найбільш висока частота спостерігалася у Поліському у порівнянні з не-Поліським регіоном Рівненської області. Показано, що високі частоти ВНТ у Поліссі спостерігаються на тлі вищих (у порівнянні з не-Поліссям) рівнів інкорпорованого ^{137}Cs у популяції вагітних жінок. Відмічено, що у популяції вагітних жінок з більш високим рівнем інкорпорованого ^{137}Cs

визначався і більш високий ризик розвитку вроджених вад невральної трубки. ВНТ у Рівненській області, зареєстровані у 2000–2014 рр., коливалися по роках і були представлені переважно ізольованими випадками (86,2%). У ряді випадків вони поєднувалися з певними категоріями вроджених вад, особливо з вадами серединної лінії (у 67% випадків МВВР з ВНТ невідомої етіології). Визначено, що підвищений ризик ВНТ спостерігався при вагітностях із порядковими номерами 4 і вище та серед жінок, які мали в анамнезі спонтанні аборти ($p < 0,05$). Рівні фолатів в еритроцитах і сироватці крові жінок репродуктивного віку в літній період року перебували в межах референтних значень і не відрізнялися залежно від регіону проживання ($p > 0,05$), що свідчить про достатнє надходження фолатів з продуктами харчування в цей сезон року. Рівень обізнаності жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення фолієвої кислоти був недостатній. На основі виявлених особливостей та факторів ризику ВНТ у Рівненській області розроблені більш ефективні, цілеспрямовані профілактичні заходи з усунення або мінімізації несприятливого впливу цих негативних чинників на виникнення ВНТ.

Розділ "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" містить у стислому вигляді основні результати дисертаційного дослідження. Обговорення представлених результатів свідчить про глибокі знання автора з проблеми вроджених вад розвитку невральної трубки, чинниках ризику, які сприяють їх виникненню та шляхів попередження цієї важкої патології.

Усе це надало підставу автору зробити науково обґрунтовані висновки та надати рекомендації щодо зменшення частоти ВНТ.

Повнота викладу основних результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях і в авторефераті. Матеріали дисертації добре викладені в друці. Всього за темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 публікації надруковано у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України; 2 статті – в міжнародних наукових виданнях; 1 стаття – в іншому науковому виданні України; одні методичні рекомендації, тези доповідей у матеріалах 4 науково-практичних конференцій.

Основні положення роботи широко представлені та обговорені на 4 наукових форумах різного рівня, включаючи міжнародний.

Результати дисертаційної роботи вже знайшли практичне застосування. Вони впроваджені в практичну діяльність медичних закладів, зокрема медико-генетичних центрів Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру імені Віктора Поліщука, Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання, комунального закладу «Житомирський обласний перинатальний центр» Житомирської обласної ради, Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака, Чернівецького обласного медичного діагностичного центру, Хмельницького міського перинатального центру, використовуються у педагогічному процесі кафедри медичної і лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Автореферат має ідентичний зміст з основними положеннями дисертації.

Зауваження: Принципових зауважень до роботи в цілому та окремих її розділів не маю. Деякі дрібні похибки у тексті не змінюють у цілому позитивної оцінки дисертаційної роботи.

Проте, у процесі її рецензування виник ряд питань, які можуть бути вирішені у дискусії:

1. Скажіть, будь ласка, у який період внутрішньоутробного розвитку нервова системи найбільш чутлива до дії радіаційного чинника?

2. Поясніть, будь ласка, детально, які з Вашої точки зору, найбільш ефективні шляхи зменшення накопичення радіонуклідів в організмі вагітних жінок Полісся?

3. Поясніть, будь ласка, які вроджені вади відносяться до вад серединної лінії? Які з них найчастіше поєднувалися з ВНТ у Вашому дослідженні?

Висновок

Дисертація Б.А. Євтушок на тему: "Клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад неавральної трубки (на моделі рівненської області)", є закінченою самостійною роботою, містить нові обґрунтовані

результати і висновки, що вирішують конкретне наукове завдання, а саме, визначення епідеміологічних, клініко-генетичних характеристик вад нервової трубки, провідних чинників та величин відносного ризику їх виникнення щодо дозволило оптимізувати систему заходів профілактики цієї патології і зменшити її негативний медико-соціальний вплив. За актуальністю обраної теми, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та практичною значущістю дисертаційна робота Богдани Анатоліївни Євтушок «Клініко-генетична та епідеміологічна характеристика вроджених вад неавральної трубки (на моделі рівненської області)» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету міністрів № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика.

Офіційний опонент,
зав. відділу радіаційної педіатрії,
вродженої та спадкової патології
Інституту клінічної радіології,
Державної установи «Національний науковий
центр радіаційної медицини Національної
академії медичних наук України»
д-р мед. наук, професор

Є.І. Степанова

Підпис д-р мед. наук, професора Є.І. Степанової засвідчую.
Вчений секретар Інституту клінічної радіології, ННЦРМ
канд. мед. наук



В.Г. Кондрашова