

РЕЦЕНЗІЯ

Доцента кафедри пропедевтики педіатрії і медичної генетики
Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького МОЗ України, кандидата медичних наук,
кардіолога, педіатра,
Мальської Андріани Андріївни
на дисертаційну роботу Прокопчук Наталії Миколаївни «Обґрунтування
алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі
оптимізації УЗД та генетичного консультування» поданої до Разової
Спеціалізованої вченої ради ДФ
35.600.099 при Львівському національному медичному університеті імені
Данила Галицького МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Дисертаційне дослідження присвячене актуальним проблемам пренатальної діагностики вроджених вад розвитку (ВВР) і хромосомних захворювань, які роблять вагомий внесок у структуру загальної захворюваності, смертності немовлят та дитячої інвалідності. За даними ВООЗ, частота народження дітей з ВВР становить 4–6 % від загальної кількості новонароджених. В Україні поширеність ВВР залишається стабільно високою, становить 23,5:1000 немовлят, народжених живими і не знижується. Ці статистичні дані поряд із демографічною кризою в країні і стрімким зниженням рівня народжуваності вказують на необхідність покращення системи профілактики вродженої патології. Зважаючи, що біля 95% випадків вад розвитку виникають як мутація *de novo*, найбільш ефективним підходом на сьогодні є комплексна пренатальна діагностика, яка охоплює всю популяцію вагітних жінок шляхом поєднання масових скринінгових і спеціалізованих діагностичних обстежень у сформованій групі високого генетичного ризику.

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

Робота є частиною комплексних досліджень науково-дослідних робіт кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: «Організація та управління інформаційними процесами моніторингу і контролю у медицині».(2018-2023 роки, № державної реєстрації 0119U100174), співвіконавцем якої є дисертант.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ФПДО ЛДМУ ім. Д.Галицького (протокол №04-10 від 20 жовтня 2020 року) та уточнена Вченою радою ФПДО ЛДМУ ім. Д.Галицького (протокол №07-23 від 24 жовтня 2023 року).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше для популяційної вибірки Львівської області було обчислено нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і доведено, що вони не відрізняються від загальноновживаних у апаратах УЗД. Вперше в Україні оцінено діагностичні можливості сучасного УЗД і доведено, що для пренатальної ультразвукової діагностики у I триместрі вагітності доступно 30,3% вад розвитку плода, у II триместрі – 58,9%, у III триместрі вагітності – 10,8%.

Вперше визначено структуру діагностованих при УЗД вад розвитку плода залежно від гестаційного терміну та нозології і встановлено, що ВВР серцево-судинної системи мали найбільшу питому вагу у I-III триместрах вагітності (25,3%, 28,8%, 37,0%, відповідно).

Вперше визначено, що діагностична значущість товщини комірцевого простору плода як раннього ехо-маркеру широкого спектру вродженої патології плода складає 65,3%, а поширеність хромосомних порушень і вад розвитку значуще відрізняється залежно від розміру комірцевого простору (2,5-3,5) мм і $> 3,5$ мм. Вперше досліджено нозологічний спектр хромосомної патології і вад розвитку залежно від розміру КП плода і доведено, що ймовірність виявлення кардіальних аномалій була значуще вищою при збільшенні КП $> 3,5$ мм.

Вперше в Україні на підставі отриманих у дослідженні даних щодо частоти і спектру вродженої патології плода при потовщеному КП обґрунтовано оптимізований алгоритм ранньої пренатальної діагностики, що включає ехокардіографію серця плода у I триместрі вже при розмірі КП $\geq 2,5$ мм та інвазивні обстеження з адекватними генетичними методами в 11-13 тижнів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Наукові положення дисертації, їх обґрунтованість та достовірність базуються на правильній методології дослідження, Серед 17280 ультразвукових досліджень, проведених вагітним жінкам протягом 2019-2022 років, було пренатально виявлено 248 випадків вроджених вад розвитку плода. Проведено комплексний аналіз цих випадків для вивчення частоти виявлення ВВР залежно від строку проведення УЗД, а також спектру вад розвитку, доступних для діагностики у різні гестаційні терміни. Також проаналізовано катамнестичну інформацію щодо 127 вагітностей, де у плода при УЗД було виявлено збільшення розміру КП у I триместрі вагітності. Проведено дослідження спектру хромосомних порушень, виявлених серед 165 ембріонів/плодів від завмерлих у термінах 4-21 тиждень вагітності. У всіх випадках був проаналізований каріотип батьків у лімфоцитах периферійної крові, у 165 родин., використанням сучасних репрезентативних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів.

Мета дослідження конкретна, завдання чітко визначені. Робота виконана на сучасному науковому рівні. Наукові положення, **висновки та практичні рекомендації** ґрунтуються на отриманих дисертантом результатах і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно впливаючи з опису практичного матеріалу.

Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Матеріали дисертаційної роботи викладені у семи наукових працях, За матеріалами дисертації опубліковано 18 друкованих праць: 8 статей у фахових

виданнях, рекомендованих ДАК України, 7 у науково-практичних виданнях; 1 патент на корисну модель; 1 інформаційний лист; 1 методичні рекомендації; 3 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних зарубіжних конгресів. Результати наукової роботи достатньо широко представлені на профільних конференціях і конгресах, що підкреслює актуальність і значимість дослідження. Автором проведено значну роботу по впровадженню результатів дослідження у практику, про що свідчать представлені акти впровадження з різних закладів охорони здоров'я.

Загальна характеристика дисертаційної роботи, оцінка обсягу, змісту, її завершеності.

Дисертація побудована традиційно, є добре структурованою, послідовно відображає всі аспекти дослідження. Матеріали дослідження викладені на 211 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, 2 розділи власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації. Робота ілюстрована 55 рисунками та 13 таблицями. Список використаних джерел містить 211 найменувань, з них: 20 кирилицею, 191 – латиною, свідчить про ретельне вивчення літератури за обраною темою дослідження. Розділи дисертації послідовно висвітлюють проблематику пренатальної діагностики в групі високого генетичного ризику. Особливий інтерес дослідження представляє виявлення вроджених вад, хромосомної патології вже у I триместрі вагітності, що є дуже важливим і співзвучним із роботами багатьох іноземних науковців у цій галузі. Особлива увага приділена аналізу методів діагностики, пошуку діагностичних маркерів та сучасних методів пренатальної діагностики.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми, вказуючи на важливість та нагальну потребу підвищення ефективності допологової діагностики в Україні, що зумовило вибір даної теми наукового дослідження. **Визначено** мету дослідження, його об'єкт, предмет, методи та наукову новизну. Автор також висвітлює практичне значення результатів дослідження, вказуючи на потенційний вплив на лікарську практику та удосконалення якості ультразвукових досліджень, вибір оптимальної комбінації скринінгових і діагностичних тестів підвищили специфічність і чутливість пренатальної діагностики в Львівській області.

У першому розділі "Сучасний стан методів та алгоритмів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку людини (Огляд літератури)" розглядається сучасний стан пренатальної діагностики. Автор детально аналізує рівні профілактики вродженої та спадкової патології і роль генетичного консультування, методи пренатальної діагностики, їх інформативну цінність, сучасні підходи і аналіз ефективності, а також сучасні здобутки комплексної пренатальної діагностики, можливості пренатальної діагностики в I триместрі. Остання частина розділу присвячена проблемним питанням комплексної пренатальної діагностики та підвищенню її ефективності.

Другий розділ "Матеріали та методи дослідження" присвячений методології дослідження. Описано обсяг досліджень та організація пренатальної діагностики, інструментальні, лабораторні, клінічні та генеалогічні методи дослідження. Цей розділ демонструє наукову ґрунтовність та системний підхід до дослідження, використання сучасних і інформативних методів.

Третій розділ "Оцінка діагностичних можливостей ультразвукової пренатальної діагностики залежно від гестаційного терміну та нозологічної форми вад розвитку ", у якому обчислено нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і доведено, що вони не відрізняються від загальновживаних у апаратах УЗД, оцінено діагностичні можливості сучасного УЗД та визначено структуру діагностованих при УЗД вад розвитку плода залежно від гестаційного терміну та нозології. Слід відмітити ґрунтовний **сучасний статистичний аналіз отриманих даних**, що

має місце і в наступних розділах роботи.

У четвертому розділі "Клінічні, ультразвукові та цитогенетичні характеристики плодів з різною товщиною комірцевого простору I триместру у вагітних групи високого генетичного ризику " автор представляю проведений детальний аналіз значення товщини комірцевого простору плода як раннього ехо-маркеру широкого спектру вродженої патології плода . Досліджено нозологічний спектр хромосомної патології і вад розвитку залежно від розміру КП плода. На підставі отриманих у дослідженні даних щодо частоти і спектру вродженої патології плода при потовщеному КП обґрунтовано оптимізований алгоритм ранньої пренатальної діагностики.

У п'ятому розділі "Аналіз та узагальнення результатів" дисертант обґрунтовує дисертант оцінює отримані результати у порівнянні з результатами інших дослідників з досліджуваної проблеми, аналізує їх ефективність у порівнянні з реальною клінічною практикою, що доведено статистично.

Висновки відображають отримані результати, відповідають завданням і меті дослідження, є дещо об'ємними, що, однак, пояснюється значним обсягом отриманих результатів. Практичні рекомендації конкретні, витікають із суті проведеної роботи та отриманих результатів.

На загал, дисертація є методологічно правильно побудованим дослідженням, відповідає запитам сучасної медичної науки і практики, забезпечує новизну у пренатальному виявленні вроджених вад розвитку і має значний внесок у розвиток медичної науки в області ультразвукової діагностики.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Прокопчук Наталії Миколаївни «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» перевірено на плагіат за допомогою програми Strike Plagiarism. У рукописі дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, само плагіату, фальсифікацій, фабрикацій та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом наукового дослідження. Аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувача не виявив порушення автором академічної доброчесності. Дисертаційна робота Прокопчук Н.М. є завершеною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

За якістю та стилем викладення дисертаційного матеріалу робота повністю відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт. Дослідження проведені із використанням сучасних репрезентативних методик, що дозволило автору отримати достовірні результати, зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Дисертація насичена професійною лексикою. Проте у тексті подекуди зустрічаються описки, орфографічні та пунктуаційні помилки, які принципово не впливають на суть дисертації.

В порядку наукової дискусії хотілося б задати дисертанту наступні запитання:

1. Як часто та на якому етапі дослідження профільні фахівці залучались Вами для дообстежень при вагітності і в яких термінах вагітності?
2. Чому саме плоди із потовщеним комірцевим простором були обрані Вами для аналізу та додаткових досліджень?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Прокопчук Наталії Миколаївни «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення наукової задачі, а саме — розроблено оптимізований алгоритм пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень у плодів із розширеним комірцевим простором для удосконалення ранньої допологової діагностики вроджених вад розвитку і хромосомної патології. За методологічним рівнем, актуальністю, обсягом спостережень, науковою новизною та практичною цінністю дисертаційна робота відповідає існуючим вимогам до дисертацій, передбачених вимогам п.п. 6, 7, 8 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, та наказу МОН України від 12.01.2017 №40 “Про затвердження Вимог до оформлення дисертації”, а її автор Прокопчук

Наталія Миколаївна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії у галузі знань галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”.

Рецензент

Доцента кафедри пропедевтики педіатрії
і медичної генетики Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України ,
кандидата медичних наук,
кардіолога, педіатра,

Мальська Андріана Андріївна