

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,
завідувача відділенням медицини плода ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН
України»,
доктора медичних наук, старшого наукового співробітника
Гребініченко Ганни Олександрівни
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
для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в
галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

За результатами детального аналізу дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Прокопчук Наталії Миколаївни «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» можна зробити наступні висновки.

Актуальність теми дослідження.

Вважаючи на складність природніх процесів формування хромосомного набору, а також ембріогенезу та органогенезу, відсутність дієвих системних методів профілактики, вроджені вади розвитку (ВВР) і хромосомні порушення продовжують залишатись актуальною проблемою різних галузей медицини. Вроджена патологія плода призводить до великої кількості перинатальних ускладнень, є однією з провідних причин дитячої смертності та інвалідності як в Україні, так і в усьому світі. Отже, проблема пренатальної діагностики патологічних станів плода, з якомога раннім визначенням прогнозу і тактики ведення є вкрай актуальною і остаточно невирішеною.

Сучасна пренатальна діагностика наразі поєднує клініко-діагностичні, інструментальні, лабораторні та генетичні методи, і має великі можливості у встановленні діагнозу вродженої патології, визначенні потенційного впливу на здоров'я майбутньої дитини. Водночас, не викликає сумнівів необхідність удосконалення та модифікації стандартних алгоритмів допологової діагностики окремих нозологічних форм ВВР, дослідження популяційних відмінностей основних ультразвукових параметрів для покращення ефективності

пренатальної діагностики. Вкрай важливим завданням є зменшення термінів встановлення пренатального діагнозу вроджених вад та хромосомних порушень, що має беззаперечні переваги з медичної та морально-етичної точки зору, і є перспективним напрямком наукових досліджень. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Прокопчук Н.М. з даної проблематики, безсумнівно, має наукову та практичну значущість для вітчизняної медицини, оскільки її метою стало розробка оптимізованого алгоритму пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень у плодів із розширеним комірцевим простором для удосконалення ранньої допологової діагностики вроджених вад розвитку і хромосомної патології.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

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, дисертантка є співвиконавцем НДР.

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).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження проводилось у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Робота узгоджена комісією з питань біоетики та деонтології ЛНМУ імені Данила Галицького

Аналіз дисертаційної роботи, анотації та публікацій за темою дисертації показав, що основні наукові положення, висновки та рекомендації відповідають меті та шести поставленим завданням дослідження, мають належне методологічне, теоретичне та експериментальне обґрунтування. Інформаційну базу склали 211 опрацьованих вітчизняних та закордонних джерел, які відповідають специфіці дисертації.

Робота базується на комплексному використанні сучасних наукових методів – клінічних, генеалогічних, ультразвукових, цитогенетичних, біохімічних, молекулярно-генетичних, які відповідають поставленим завданням. Використані методичні підходи та статистична обробка даних узгоджуються із метою та завданнями роботи.

Дослідження виконано на належному професійному і методологічному рівні, вибірки основних (вагітні жінки, що мали плід/дитину з вадами розвитку і хромосомною патологією, або розширеним комірцевим простором) та контрольних груп однорідні, достатні за обсягом і забезпечують репрезентативність матеріалу. Загалом, у ході виконання роботи було проаналізовано результати 17280 ультразвукових обстежень, проведених вагітним жінкам у термінах 5-38 тижнів вагітності; 127 інвазивних процедур (біопсія ворсин хоріону/плаценти, амніоцентез) у I та II триместрах вагітності з подальшими цитогенетичними та молекулярногенетичними дослідженнями; 5760 досліджень біохімічних маркерів материнської сироватки у I та II триместрах вагітності; 165 цитогенетичних досліджень каріотипу у лімфоцитах периферійної крові; 165 цитогенетичних досліджень каріотипу у ворсинах хоріону абортівного матеріалу.

Сучасний методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційного дослідження Прокопчук Н.М. полягає в тому, що автор вперше в Україні для популяційної вибірки Львівської області обчислив нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і довів, що вони не відрізняються від загальноновживаних біометричних нормограм, розроблених в інших країнах. 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 в обстеженій популяційній вибірці 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).

Здобувач показав, 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 достовірно відрізняється залежно від розміру комірцевого простору (2,5-3,5) мм і $> 3,5$ 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.

Практичне значення отриманих результатів

Практична значущість результатів дисертаційної роботи не викликає сумнівів, оскільки вони надають нових можливостей пренатальній діагностиці широкого спектру вроджених вад розвитку і вже підвищили рівень детекції ВВР плода у Львівській області.

Запропоновані практичні рекомендації дозволяють оптимізувати алгоритми обстеження вагітних жінок, які належать до групи високого генетичного ризику, вони можуть використовуватись в клінічній практиці лікарями акушерами-гінекологами, генетиками, спеціалістами з ультразвукової діагностики. Обчислені регіональні нормативні дані ультразвукових параметрів і оптимізований алгоритм комплексного обстеження плодів з потовщеним комірцевим простором вже використовуються в роботі акушерсько-гінекологічних і генетичних закладів Львівської області. У ході виконання дисертаційної роботи сформовано базу даних родин Львівської області з підвищеним генетичним ризиком, що буде сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плодів від жінок цієї групи при наступних вагітностях.

За матеріалами дисертаційної роботи підготовлені інформаційні листи, які впроваджені у практику роботи медичних закладів України; отримано патент на винахід. Теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі променевої діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, а також у лікувальний процес у ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ», КНП «4-а міська поліклініка м. Львова», КНП «Дрогобицька міська поліклініка» ДМР, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Дисертаційне дослідження викладено українською мовою на 210 сторінках друкованого тексту, має традиційну структуру і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 55 рисунками. Список використаної літератури включає 211 наукових джерел, з них 20 кирилицею і 191 латиною. Наприкінці кожного із двох розділів результатів власних досліджень наведені публікації здобувача, у яких висвітлено представлені у даному розділі дані. Анотація дисертації (українською та англійською мовами) повністю відображає основні результати дисертаційного дослідження.

У *«Вступі»* здобувач обґрунтовує актуальність обраної теми, описує зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлює мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, використані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок, апробацію результатів дисертації, кількість публікацій, а також обсяг і структуру дисертаційної роботи.

Мета дослідження сформульована чітко, та відповідає спеціальності і темі дослідження. Завдання дослідження розкривають мету та послідовно побудовані, відповідно їм представлені дані у розділах власних досліджень. Результати роботи впроваджені у навчальний процес та імплементовані до клінічної практики, в повному обсязі висвітлені в наукових публікаціях та обговорені на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях.

У *розділі 1 «Огляд літератури»* наведено критичний аналіз сучасного стану методів та алгоритмів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку людини. Описано основні напрямки проведених впродовж останніх десятиліть наукових досліджень з проблеми, яка вивчається. Розділ написаний послідовно і ґрунтовно, розкриває теоретичні та практичні аспекти розвитку методів пренатальної діагностики, дискусійні та невирішені питання, особливо щодо раннього виявлення вроджених вад розвитку. Глибина літературного пошуку становить останні 5-10 років. У огляді літератури цитовано та проаналізовано багато фундаментальних англійських публікацій, чітко обґрунтовано важливість та актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається з п'яти основних підрозділів. В першому підрозділі описано дизайн та обсяг дослідження. У другому підрозділі ретельно описані інструментальні методи дослідження – ультразвукові та інвазивні. Приділено увагу основним методичним прийомам проведення пренатального УЗД, які виконувалися на сучасному рівні відповідно до міжнародних рекомендацій провідних міжнародних фахових організацій - Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation, FMF) та Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві і гінекології (International Society of Ultrasound in obstetrics and gynecology, ISUOG). Це підкреслює репрезентативність отриманих даних. Заслужує на увагу розроблений автором модифікований протокол розширеного ультразвукового дослідження вагітних, який адаптований в роботу і може бути рекомендованим для широкого використання. Третій підрозділ включає опис використаних лабораторних генетичних методів, четвертий – клінічних та генеалогічних. В роботі використано сучасні підходи до пре- і постнатального генетичного консультування, міжнародні електронні бази даних та каталоги The Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), The Orphanet Rare Disease Ontology, The Human Phenotype Ontology. Статистична обробка результатів висвітлена у п'ятому підрозділі і адекватна поставленим завданням.

Обсяг клінічного матеріалу є достатнім, а використані методи дослідження сучасними, інформативними, які цілком відповідають меті дослідження та повною мірою вирішують поставлені завдання.

Результати власних досліджень представлені у двох наступних розділах.

Розділ 3 «Оцінка діагностичних можливостей ультразвукової пренатальної діагностики залежно від гестаційного терміну та нозологічної форми вад розвитку» починається з оцінки розподілу основних біометричних параметрів плода при фізіологічній вагітності. Подібні дослідження в Україні за останні десятиріччя не проводилися, при тому, що коректне оцінювання патологічних змін відповідно до популяційної норми є одним із найвагоміших чинників у досягненні високої ефективності ультразвукової пренатальної діагностики. Встановлено відсутність статистично значущих відмінностей обрахованих регіональних показників біпаріетального розміру (БПР), окружності голови (ОГ), окружності живота (ОЖ), довжини діафізу стегна (ДС) порівняно із загальноновживаними у світі нормативами Hadlock et. al. (1984), які закладені в налаштування ультразвукових сканерів. Це дуже важливий теоретичний і практичний результат дисертаційної роботи, разом із розрахованими

нормативами довжини кістки носу плода у II триместрі вагітності. Обґрунтовано, що використання літературних даних для стратифікації гіпоплазії кістки носу може збільшувати кількість хибно-позитивних результатів, тому в клінічній практиці потрібно спиратися виключно на регіональні нормативи цього маркера.

У наступному підрозділі проведено та описано порівняльний аналіз частоти та спектру вроджених вад розвитку плода, виявлених при ультразвуковому дослідженні у різні гестаційні терміни. Показано діагностичні можливості сучасного УЗД, яке дозволяє виявити у I триместрі вагітності 30,3% вад розвитку, у II триместрі – 58,9% вад розвитку, у III триместрі вагітності – 10,8% вад, які становлять резерв для покращення пренатальної діагностики ВВР плода. В структурі ВВР плоду, що діагностувались при УЗД вагітних, на I місці були ВВР серцево-судинної системи – 28,6%, на II місці – ВВР центральної нервової системи – 19,4%, на III місці - ВВР кістково- м'язової системи – 17,4%.

Завершується розділ 3 описом особливостей генетичного консультування і тактики пренатальної діагностики при виявленні вроджених вад розвитку плода на прикладі складних практичних випадків.

По даному розділу слід відмітити добре підібраний ілюстративний матеріал, який демонструє добре володіння здобувачем сучасними медичними технологіями.

Результати даного розділу власних досліджень опубліковані в 8 наукових працях здобувача, список яких наведений наприкінці розділу.

У розділі 4 «Клінічні, ультразвукові та цитогенетичні характеристики плодів з різною товщиною комірцевого простору I триместру у вагітних групи високого генетичного ризику» представлено результати дослідження, які висвітлюють спектр хромосомних аномалій при ранніх завмерлих вагітностях залежно від гестаційного терміну і віку матері; поширеність вродженої патології у плодів зі збільшеним комірцевим простором у I триместрі в групі вагітних жінок групи високого генетичного ризику; нозологію вад розвитку хромосомної та нехромосомної етіології у плодів зі збільшеною товщиною комірцевого простору; оптимізований алгоритм пренатальної діагностики для плодів з набряком та різною товщиною комірцевого простору.

Із важливих наукових доробок цього розділу слід відзначити наступні: визначено відсоток несприятливих закінчень вагітності при розширенні комірцевого простору плода більше за 2,5 мм – в цілому 65,3%, з яких

хромосомні порушення склали 69,9%, аномалії систем та органів плода – 25,3%. Встановлено статистично значущі відмінності між частотою вродженої патології і розміром КП: частка хромосомної патології у плодів із розміром КП 2,5-3,5 мм складала 55,3%, ВВР – 7,9%. При розмірі КП > 3,5 мм питома вага хромосомної патології стає меншою - 41,6% і суттєво зростає кількість випадків ВВР – 20,2% ($p < 0,05$). Ймовірність виявлення вад серця корелювала з розміром КП плода і була достовірно вищою при збільшенні КП > 3,5 мм порівняно з 2,5-3,5 мм - 23,7%:43,8% (95%ДІ 11,7-38,3: 33,7-54,2, $p = 0,03$; $ВШ = 0,40$). Для практичного використання безсумнівно важливим є запропонований автором оптимізований алгоритм пренатальної діагностики за наявності набряку у плода, що обґрунтовує обов'язкову ехокардіографію серця плода у I триместрі вже при розмірі КП $\geq 2,5$ мм і необхідність проведення інвазивних досліджень з адекватними лабораторними генетичними методами саме у ранні гестаційні терміни (11-13 тижнів).

У кінці даного розділу представлені висновки та перелік публікацій, у яких опубліковані основні результати дослідження (13 наукових публікацій).

По даному розділу слід зауважити, що матеріал достатньо об'ємний, і для кращого сприйняття його можна було б викласти у двох окремих розділах власних досліджень.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів» здобувач підсумовує отримані результати дисертаційної роботи, порівнює отримані дані з результатами наукових досліджень вітчизняних та закордонних фахівців. Необхідно відзначити різноплановий підхід до вивчення проблеми раннього формування груп високого генетичного ризику. У розділі представлено важливість та актуальність обраної теми дослідження, визначено перспективи для подальших досліджень щодо використання ранніх ультразвукових маркерів кардіальних аномалій і хромосомної патології плода. Отримані результати дають підставу рекомендувати основні положення дисертації до впровадження у клінічну практику.

Висновки включають 6 положень, сформульовані на основі результатів дослідження. Вони повністю відповідають меті та завданням дослідження, відображають наукову новизну, теоретичне та практичне значення даної наукової праці. Практичні рекомендації висвітлені у 8 пунктах, які адаптовані для швидкого впровадження в клінічну практику з метою покращення ранньої пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плода.

Закінчується дисертація чотирма додатками, з яких Додаток А («Анкета вагітної») можна було б помістити до розділу 2 «Матеріали та методи».

В цілому, дисертація написана та оформлена відповідно до вимог МОН України та не викликає суттєвих зауважень.

Повнота викладення результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях, особистий внесок у них автора.

За темою дисертації опубліковано 18 друкованих праць, з них 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 7 статей у науково-практичних виданнях; 1 патент на корисну модель; 1 інформаційний лист; 1 методичні рекомендації; 3 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів.

Основні положення дисертаційної роботи було представлено на численних науково-практичних конференціях і конгресах, у тому числі в особистих доповідях здобувача.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації та її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Прокопчук Н.М., виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України написана за традиційною структурою і відповідає вимогам Порядку, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022р. Дисертація Прокопчук Н.М. вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасної медицини – розробку оптимізованого алгоритму комплексної пренатальної діагностики для плодів з розширеним комірцевим простором та підвищення ефективності ранньої ультразвукової діагностики вроджених вад розвитку. Дисертаційна робота Прокопчук Н.М. виконана на високому науково-методичному рівні, має всі перспективи для практичного впровадження. Окремі незначні зауваження щодо компоновки матеріалу, стилістичних та технічних помилок по тексту абсолютно не впливають на наукову цінність роботи і не впливають на її сумарну цілком позитивну оцінку.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. На підставі яких даних/гіпотез плоди в I триместрі з КТР 45-84 мм і розміром комірцевого простору 2,5-3,5 мм (що є значенням до 95 перцентилля) були включені до групи високого генетичного ризику із

- рекомендаціями ранніх інвазивних дообстежень?
2. Яке клінічне значення, на Вашу думку, має діагностика вроджених вад розвитку в III триместрі?

Дані про відсутність текстових запозичень та 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 StrikePlagiarism. Всі розділи роботи, в яких описано методологію дослідження, а також наведено експериментальні дані, результати власних досліджень та їхнє узагальнення, є оригінальними і не мають текстових запозичень. Цитування у тексті дисертаційної роботи та список використаної літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України. Дисертанткою дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

У рукописі дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікацій, фабрикацій та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом наукового дослідження.

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Аналіз змісту дисертації та надрукованих наукових праць Прокопчук Наталії Миколаївни дозволяють зробити висновок, що дисертаційна робота «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування», виконана під науковим керівництвом професора, д.мед.н. Іваніва Ю.А. та д.мед.н. Ніколенко М.І., і представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я») є завершеною, самостійно підготовленою кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані та практично значущі результати, що вирішують важливе науково-практичне завдання щодо підвищення ефективності ранньої пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плода.

За своєю актуальністю, високим науково-методичним рівнем, ступенем

обґрунтованості наукових положень, достовірністю висновків і практичних рекомендацій, новизною та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота відповідає 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 з галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”.

Офіційний опонент:

Завідувач відділенням медицини плода
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

