

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

1

доцента кафедри медичної біології і медичної генетики
Івано-Франківського національного медичного університету, кандидата
медичних наук

Бондаренко Майї Вікторівни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

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”

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Комплексна пренатальна діагностика вроджених вад розвитку, частота яких у світі складає біля 5% – це невід’ємна складова частина системи антенатальної допомоги, що поєднує клініко-діагностичні, інструментальні та лабораторні методи. За останнє десятиріччя проведено численні наукові дослідження з даної проблематики, які дозволили визначити багато концептуальних питань: оптимальні терміни і протоколи пренатального ультразвуку, діагностично цінні ехо-маркери вродженої патології, інформативні біохімічні маркери та їхня динаміка при певних патологіях плода, принципи розрахунку індивідуального генетичного ризику жінки на підставі просівних ультразвукових та біохімічних обстежень, методологія інвазивних маніпуляцій та НППТ-тестів по крові матері, використання генетичних технологій для виявлення рідкісних хромосомних аномалій та генетичних синдромів.

В дослідженнях останніх років простежується чітка зміна акцентів з розробки нових методів до постійного удосконалення вже існуючих, оптимізації алгоритмів пренатальної діагностики задля зниження термінів постановки діагнозу та підвищення ступеня виявлення вродженої патології. Важливим є адаптація стандартних схем обстеження з урахуванням популяційних відмінностей і можливостей національних систем охорони здоров'я. Такі завдання залишаються вельми актуальними і для нашої країни, де частота вад розвитку і хромосомних патології залишається стабільно високою.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи Н.М.Прокіпчук «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» є актуальною, а проведене дослідження значущим та важливим з науково-теоретичної та практичної точки зору.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи 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). Автор є співвіконавцем цієї роботи.

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).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дослідження ґрунтується на великому за обсягом фактичному матеріалі, що включає результати 17280 пренатальних УЗД у 5-39 тижнів вагітності; 192 інвазивних обстежень; 165 цитогенетичних досліджень каріотипу у ворсинах хоріону абортівного матеріалу та лімфоцитах. Проаналізовано 192 реєстраційні генетичні карти, облікову медичну документацію на 169 випадків абортів за медичними показаннями у зв'язку із вродженими вадами розвитку плода. Великим плюсом роботи є також отримання повної катamnестичної інформації щодо закінчення вагітності, пологів та розвитку дитини віком до 6 місяців на всіх вагітних жінок із основних та контрольних груп, залучених до наукового дослідження.

Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечена коректними методологічними та методичними підходами. Клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методи обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними і методологічно обґрунтованими. Етапи дисертаційного дослідження виконані відповідно мети і завдань роботи і є послідовними.

Перед початком дослідження визначені критерії включення пацієнтів в дослідження і виключення з нього, задекларовано дотримання біоетичних принципів

і прав пацієнта, що засвідчено відповідними документами комісії з біоетики. ЗДля вивчення окремих закономірностей змін пренатальних маркерів вродженої патології, відповідно до мети та завдань роботи, були сформовані основні та контрольні групи, які відповідають вимогам для коректної статистичної обробки результатів дослідження.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням методів варіаційної статистики, непараметричної статистики. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти виявлення показників, проводили за допомогою критерію χ^2 або критерію Фішера. При порівнянні груп за клінічним результатом визначали відносний ризик та відношення шансів для яких розраховувались довірчі інтервали.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором вперше для популяційної вибірки західного регіону України було обчислено нормативні значення основних біометричних параметрів плода у II-III триместрах вагітності і доведено, що вони не відрізняються від загальноновживаних у апаратах УЗД. Доповнено наукові дані щодо діагностичних можливостей 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%. Встановлено домінуючу роль вад розвитку серцево-судинної системи плода у I-III триместрах вагітності (25,3%, 28,8%, 37,0% відповідно). Розширено наукові дані щодо нозологічного спектру хромосомної патології плода при втрачених у 4-21 тиждень вагітностях і показано, що втрати вагітності через аномальний каріотип плода статистично значуще частіше реєструвалися у терміні 4-12 тижнів, порівняно з 13-21 тижнями (61,7%:38,3%, $p < 0,05$). Підтверджено високу діагностичну значущість товщини комірцевого простору плода як раннього ехо-маркеру широкого спектру вродженої патології плода і доведено значущі відмінності в поширеності хромосомних порушень і вад розвитку залежно від розміру комірцевого простору (2,5-3,5 мм і більше за 3,5 мм). Науково обґрунтовано та розроблено 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.

5. Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати надали нових практичних можливостей пренатальній діагностиці широкого спектру вроджених вад розвитку. Обчислені регіональні нормативні дані ультразвукових параметрів і оптимізований алгоритм комплексного обстеження плодів з потовщеним комріцевим простором використовуються в роботі акушерсько-гінекологічних і генетичних закладів Західного регіону та інших областей України. Дані про частоту і структуру вродженої патології плода у вагітних жінок у Західному регіоні України дозволили сформувати базу даних родин з підвищеним генетичним ризиком, що буде сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плода у жінок цієї групи при наступних вагітностях. Удосконалення якості ультразвукових досліджень, вибір оптимальної комбінації скринінгових і діагностичних тестів дозволили підвищити специфічність і чутливість пренатальної діагностики в Західному регіоні України.

За матеріалами дисертаційної роботи підготовлені інформаційні листи, які впроваджені у практику роботи медичних закладів України; отримано патент на винахід. Основні результати дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі променевої діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

6. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Прокопчук Н.М. «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» перевірено на плагіат за допомогою програми StrikePlagiarism.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно з науковим керівником було обрано вибір напрямку роботи, сформульовані мети і завдання дослідження. Автор самостійно проаналізувала сучасну літературу з проблеми, що вивчається, здійснила інформаційний та патентний пошук. Усі ультразвукові обстеження, генетичні консультації, клінічні спостереження, аналіз архівної документації, результатів клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень, створення бази даних вагі родин з високим

генетичним ризиком виконані безпосередньо здобувачкою. Дисертантка особисто написала всі розділи дисертаційної роботи, провела статистичний аналіз отриманих даних. Оформлення дисертаційної роботи, формулювання висновків, практичних рекомендацій виконане автором самостійно.

Таким чином, ознак фальсифікації, плагіату та інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі при аналізі дисертаційного дослідження не встановлено.

7. Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Прокопчук Н.М. «Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування» побудована за класичними принципами. Дисертація надрукована на 210 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, двох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 211 найменувань (20 кирилицею, 191 – латиною). Ілюстрована 55 рисунками та 13 таблицями.

Вступна частина написана повноцінно і включає усі складові, передбачені вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У Вступі дисертант розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність дослідження. Мету сформульовано чітко і конкретно, завдання дослідження викладені логічно і послідовно. Наведено наукову та практичну значущість роботи, висвітлено особистий внесок здобувача та апробацію результатів, їх публікацію, обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1. Огляд літератури проведено з використанням достатнього об'єму вітчизняної та закордонної літератури. Автором глибоко і всебічно проаналізовано сучасний стан проблеми ранньої пренатальної діагностики вроджених вад та хромосомних порушень, описано наявні здобутки, зацентровано увагу на проблемних і невирішених питаннях цієї теми, що дозволяє не лише розкрити актуальність, але й обґрунтувати наукові завдання, що постали перед дисертантом. Зібрані та цитовані наукові публікації ретельно проаналізовані та повно викладені у списку літературних джерел дисертації. Наукова оцінка проведеного аналізу літературного огляду дає підстави вважати, що Прокопчук Н.М. добре володіє сучасною науковою літературою та здобула достатній обсяг знань з напряму досліджень за темою дисертаційної роботи.

Розділ 2. Другий розділ містить опис загального обсягу досліджень,

організацію пренатальної діагностики, детальний опис застосованих методів дослідження та методик комплексної пренатальної діагностики. Дизайн дослідження, розподіл на досліджувані і контрольні групи організовані коректно. У процесі виконання роботи використані сучасні клінічні, генеалогічні, ультразвукові, цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні методи, що відповідають меті та завданням роботи.

Розділ 3 «Оцінка діагностичних можливостей ультразвукової пренатальної діагностики залежно від гестаційного терміну та нозологічної форми вад розвитку» складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі викладено результати оцінки розподілу основних біометричних параметрів плода при нормальній вагітності. Дослідження нормальних значень БПР, ОГ, ОЖ, ДС виконано для популяційної вибірки вагітних жінок Львівської області, але ці результати можуть бути адаптовані для всієї України. Важливим науковим і практичним здобуттям автора є висновок, що основні біометричні параметри плодів, за якими розраховується вага дитини, у дослідженій вибірці вагітних жінок із західного регіону України не відрізняються від загальноновживаних референтних значень, обчислених Nadlock et al. у 1984 році. Отже, для коректної оцінки ваги дитини і діагностики вроджених вад розвитку, пов'язаних із порушеннями кісткової системи плода (скелетні дисплазії, мікроцефалія) або перинатальних ускладнень (затримка росту плода) можна використовувати всі ультразвукові сканери, в налаштуваннях яких за умовчанням встановлено цифрові параметри Nadlock.

Підрозділ 3.2. присвячений порівняльному аналізу частоти та спектру ВВР плода, виявлених при УЗД у різні гестаційні терміни. На підставі комплексного аналізу 248 випадків виявлених вад розвитку плода, вивчено частоту виявлення ВВР залежно від строку проведення УЗД, а також спектру вад розвитку, доступних для діагностики у різні гестаційні терміни. Наведено детальний спектр вад розвитку, який представлено графічно та численними ехограмами. Заслужують на увагу дані, що діагностичні можливості сучасного УЗД дозволяють виявити у I триместрі вагітності 30,3% вад розвитку, у II триместрі – 58,9% вад розвитку, у III триместрі вагітності – 10,8% вад. У загальній структурі вад розвитку, що діагностувались при УЗД вагітних, найчастіше виявляли ВВР серцево-судинної системи – 28,6%, ВВР центральної нервової системи становили 19,4%, а ВВР кістково-м'язової системи – 17,4%. ВВР серцево-судинної системи мали найбільшу питому вагу - 25,3%, 28,8%, 37,0% у I-III триместрах вагітності, відповідно.

У третьому підрозділі можливості сучасної ультразвукової діагностики проілюстровано клінічними прикладами, які демонструють послідовність процесу пренатального генетичного консультування і допогової діагностики.

Принципових зауважень до розділу 3 немає.

Четвертий розділ є найбільшим за обсягом і присвячений розробці інформативних алгоритмів раннього формування груп високого генетичного ризику, оптимальній тактиці обстеження плодів з розширеним комірцевим простором. Але починається розділ з вивчення спектру хромосомних аномалій серед 165 ембріонів/плодів із хромосомною патологією від завмерлих у 4-21 тиждень вагітностей. Автор своїми результатами підтверджує дані інших дослідників, що втрати вагітності через аномальний каріотип плода частіше реєстрували у терміні 4-12 тижнів, порівняно з терміном 13-21 тижнями (61,7%:38,3%, $p < 0,05$). До 12 тижнів найчастіше завмирили вагітності, якщо в ембріонів виявляли хромосомні порушення з високою летальністю: трисомія 16 – у 94,7% випадків, триплоїдія – у 83,3%, додаткові маркерні хромосоми – у 77,8%. Це важливо для практичної медицини, оскільки цитогенетичний аналіз матеріалу завмерлої вагітності є важливим етапом генетичного консультування родин із обтяженим акушерським анамнезом.

У наступних підрозділах на підставі комплексного аналізу 127 плодів зі збільшеним розміром комірцевого простору у I триместрі доведено високу інформативність цього ехо-маркеру для широкого спектру хромосомної патології і вад розвитку. Частота і спектр хромосомної патології варіюють залежно від ступеня потовщення КП. Окремо досліджено кардіальні аномалії, які мають високу поширеність. Встановлено, що ймовірність виявлення вад серця плода чітко корелювала зі ступнем збільшення КП плода і була найбільшою у разі збільшення комірцевого простору більше за 3,5 мм. Автор робить важливий практичний висновок щодо необхідності скерування вагітних на поглиблену ехокардіографію плодів вже у I триместрі у випадках збільшення КП при рутинній скринінговій УЗД у жіночих консультаціях. На підставі проведеного комплексного дослідження було обґрунтовано оптимізований алгоритм пренатальної діагностики вагітних із набряклими плодами, який вже успішно впроваджений у практику і це є вагомим здобутком дисертаційного дослідження.

У розділі 5 наведено аналіз та узагальнення отриманих даних. Розділ містить системний аналіз результатів власних досліджень, викладений стисло, із гарним співставленням отриманих результатів з відомими даними літератури. Необхідно

відзначити наукову глибину проведеного дисертантом аналізу отриманих даних. Вивчення матеріалів цього розділу свідчить, що викладені у дисертаційній роботі результати достатньо науково опрацьовані, у критичному співставленні з даними літератури, на належному методичному рівні. Проведений аналіз результатів власних досліджень та їх узагальнення в цьому розділі дали автору змогу зробити науково обґрунтовані висновки, які впливають з представленого в дисертації фактичного матеріалу.

Шість висновків, що наведені у дисертації, сформульовані з урахуванням критеріїв вірогідності, науково обґрунтовані і достатньо повно висвітлюють одержані результати і основні положення дисертаційної роботи.

Завершується дисертаційна робота практичними рекомендаціями, які можуть бути безпосередньо використані (і вже використовуються) в закладах практичної охорони здоров'я, що підкреслює практичну значущість дослідження. Завершується робота списком використаної літератури (211 посилань, переважно латиною і за останні 10 років) і чотирма додатками.

Висновок: дисертація оформлена згідно існуючих вимог МОН України і містить повноту інформації щодо основних положень, наукових трактувань, заключень, висновків та практичних рекомендацій, з повноцінним відображенням змісту відповідних розділів дисертаційної роботи.

8. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 друкованих праць: 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК 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 зарубіжних конгресів.

Апробація результатів дисертаційного дослідження виконана на належному рівні на крупних вітчизняних та міжнародних наукових форумах.

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Прокопчук Н.М. є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко визначені мета і завдання, адекватно обрано дизайн дослідження, методи і обсяг даних, забезпечено послідовність наукового пошуку з наступним критичним порівняльним аналізом отриманих даних. Таким чином, можна дійти висновку, що сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що певні розділи власних досліджень, зокрема, розділ 4, дещо перевантажені таблицями і рисунками з ехограмами, і скорочення останніх могло б полегшити сприйняття матеріалу. В тексті дисертації є окремі невдалі словосполучення та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

В порядку наукової дискусії хотілося б почути від здобувача відповіді на наступні запитання:

1. Чим принципово відрізняється запропонований Вами оптимізований алгоритм пренатальних ультразвукових і генетичних досліджень у плодів із розширеним комірцевим простором від наявної вітчизняної нормативної бази?

2. В чому Ви бачите перспективу продовження наукових досліджень з даної проблематики?

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 цілісним і завершеним науковим дослідженням, що містить нове рішення актуальної наукової задачі – розробки оптимізованого алгоритму комплексної пренатальної діагностики для плодів з розширеним комірцевим простором та підвищенні ефективності ранньої ультразвукової діагностики вроджених вад розвитку. У роботі використані сучасні методи, проведено адекватний статистичний аналіз, наявна беззаперечна наукова новизна, що дало змогу сформулювати корисні практичні рекомендації. Висновки є конкретними та обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті і завданням. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність та навчальний процес Львівського національного медичного університету. В роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота Прокопчук Н.М. за своєю актуальністю, високим методичним рівнем, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях повністю 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 заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”.

Офіційний опонент

Доцент кафедри медичної біології
і медичної генетики
Івано-Франківського національного
медичного університету,
кандидат медичних наук

Бондаренко Майя Вікторівна



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ		
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)		
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ		
«01»	04	2024р.
Підпис	<i>М. Бондаренко</i>	
Прізвище	<i>Бондаренко</i>	