

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки відділенням патології вагітності та пологів ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» Жабченко Ірини Анатоліївни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова Олексієнко Ілони В'ячеславівни «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», яка подана до захисту у створену спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.101 згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 190 від 01 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 5 від 30 листопада 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність дослідження. Актуальність дослідження визначається високим рівнем перинатальної патології плацентарного генезу, що детермінована неспецифічним виразковим колітом (НВК), відсутністю методів ранньої доклінічної діагностики та способів патогенетично обумовленої профілактики плацентарної дисфункції (ПД) у пацієнток із НВК.

На сьогодні проблема зростання випадків ПД у жінок із запальним захворюванням кишечника, а насамперед із НВК, є однією з головних причин перинатальної патології та зниження репродуктивного потенціалу в Україні. Незважаючи на існування профілактичних заходів як під час вагітності, так і на прекоцепційному етапі, їхня ефективність не є оптимальною у жінок із НВК. У зв'язку з цим розробка оптимальної персоніфікованої профілактики ПД, що має бути розпочата ще на прегравідарному етапі, у жінок із НВК

набуває важливого значення.

Таким чином, важливою є комунікація з жінками з НВК у період прееконтцепції та під час вагітності. Консультування на етапі прееконтцепції може допомогти зменшити негативний вплив проблем, пов'язаних із вагітністю та фертильністю при НВК.

Усе вищезазначене робить дисертаційну роботу актуальною та своєчасною, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасного акушерства та гінекології – оптимізацію предиктивної діагностики та медикаментозної профілактики ПД у жінок із НВК.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2: «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818).

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для профілактики плацентарної дисфункції шляхом удосконалення критеріїв діагностики та оптимізації медикаментозної профілактики даної патології у жінок з НВК.

Отримані дисертантом результати дослідження суттєво доповнюють існуючі знання та надають нових важливих відомостей стосовно поширеності ПД у вагітних з НВК.

Загалом науковий рівень представленої до захисту наукової роботи відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. На високому науковому рівні виконані й публікації здобувача, які пройшли

експертну оцінку провідними фахівцями з напрямку дослідження та видані у фахових наукових журналах України.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 4-х вітчизняних фахових виданнях, а також представлені 3-ма тезами матеріалів конференцій та конгресів. Результати дослідження презентувалися на 3 науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний та лікувальний процеси.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Дисертантом розширено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу прегравідарного періоду та вагітності у жінок із НВК у фазі ремісії з урахуванням плацентарного статусу; доповнено наукові дані про найбільш вірогідні фактори ризику розвитку перинатальних ускладнень плацентарного походження у пацієток із НВК у фазі ремісії.

Отримані результати дозволили дисертанту науково обґрунтувати оптимізацію предикторної діагностики у жінок із НВК (сироватковий рівень вітаміну Д, рівні фолієвої кислоти, гомоцистеїну, МАУ, ФНП та інтерлейкіну-4, фекального кальпротектину).

Науково доведено доцільність проведення персоніфікованої профілактичної терапії у пацієток із НВК до та під час вагітності з метою зменшення ускладнень у матері та плода.

Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми. Проте оригінальність і новизна даної наукової роботи аргументовані результатами соціологічного, клінічного, інструментального, лабораторного та статистичного методів досліджень.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які випливають із них.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням.

Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великій кількості джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність.

Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність врахування прегравідарної підготовки жінок з НВК з метою зменшення ускладнень з боку матері та плода.

Висновків 6, що достатньо для дисертаційного дослідження такого рівня, і вони відповідають завданням дисертації. Висновки, наукові положення та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження (проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо), так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – володіння клінічними, лабораторними та інструментальними методиками, а також виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність їх до узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка до оформлення публікацій в наукових журналах. Вважаю, що здобувачем повністю на гарному належному високому рівні досягнута мета дисертаційного дослідження та повністю виконані завдання, які поставлені у дисертаційній роботі.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати досліджень вносять нові важливі відомості стосовно профілактики розвитку ПД у жінок з НВК, що має важливе практичне і теоретичне значення для медицини.

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для профілактики ПД шляхом удосконалення критеріїв діагностики та оптимізації медикаментозної профілактики даної патології у жінок з НВК.

Отримані дисертантом результати дослідження суттєво доповнюють існуючі знання та надають нових важливих відомостей стосовно поширеності плацентарної дисфункції у вагітних з НВК.

Запропонована персоніфікована предиктивно-профілактична стратегія, що викладена в дисертаційному дослідженні, впроваджена в жіночу консультацію КНП «ВМКПБ № 1», жіночу консультацію КНП «ВМКПБ № 2»,

пологове відділення КНП «ВОКЛ ім. М.І.Пирогова», жіночу консультацію КП «Хмельницького перинатального центру» для жінок із НВК у фазі ремісії.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені та використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології № 1 та № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація викладена на 155 сторінках друкованого тексту, ілюстрована рисунками, таблицями і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та 2 додатків. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У «**Вступі**» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Огляд літератури побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації (255 джерела, в тому числі 20 – кирилицею, 235 – латиницею) і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена вивченню причин виникненню плацентарної дисфункції у вагітних

з НВК. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані саме ці мета та завдання роботи.

В розділі **«Матеріали та методи дослідження»** детально наведені характеристики обстежених жінок з НВК, застосованих методів дослідження, а також подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Автор детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував методи обстеження.

Основні результати проведеної дисертантом роботи знайшли своє відображення у 3, 4 та 5 розділах дисертації. Саме в них автор характеризує клінічні особливості жінок, проводить детальну оцінку результатів анкетування, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Окрім того, описується методика персоніфікованої превентивної терапії плацентарної дисфункції у вагітних з НВК. Усі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

Розділ 3 «Характеристика вагітних жінок із неспецифічним виразковим колітом» складається з 5-ти підрозділів і викладений на 21-ій сторінці тексту.

Першим його підрозділом є: **«Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із неспецифічним виразковим колітом»**, що викладений на 13 сторінках тексту, містить 6 таблиць. Автор робив розподіл жінок по віку, наводив структуру екстрагенітальної патології у жінок, аналізував менструальну функцію, гінекологічну та акушерську патологію в анамнезі.

Другий підрозділ **«Аналіз результатів лабораторно-інструментального дослідження у вагітних із виразковим колітом»** викладений на 3 сторінках тексту, містить 1 таблицю.

Дисертант описав лабораторні показники пацієнток груп клінічного дослідження.

Третій підрозділ **«Особливості ендотеліального статусу у вагітних із виразковим колітом»** викладений на 4 сторінках і містить 2 рисунка. В цьому підрозділі автор висвітлив показники маркерів ендотеліальної функції та ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних жінок з НВК.

Четвертий підрозділ **«Особливості стану маркерів антиоксидантної системи та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних пацієнток із виразковим колітом»** викладений на 2 сторінках і містить 1 таблицю. Автор описав рівень маркерів антиоксидантної системи та системи перекисного окислення.

П'ятий підрозділ **«Дослідження фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із виразковим колітом на етапі планування вагітності»** викладений на 3 сторінках і містить 2 таблиці. В цьому підрозділі дисертант проаналізував показники фолієвої кислоти та сироваткового рівня вітаміну Д у жінок з НВК на прегравідарному етапі.

В резюме 3 розділу висвітлюються фактори ризику, які можуть вплинути як на перебіг НВК, так і на розвиток плацентарної дисфункції, такі як тютюнопаління та дитячі часті інфекційні захворювання. Також при аналізі лабораторно-інструментальних методів дослідження було встановлено, що для жінок з НВК в ремісії було притаманно зростання рівнів інтерлейкіну-4, фактору некрозу пухлини та гомоцистеїну.

Отримані результати про стан системи перекисного окислення ліпідів дозволяють припустити, що в генезі плацентарної дисфункції при НВК мають значення розлади мембранних реакцій перекисного окислення ліпідів на тлі відносної дисфункції системи антиоксидантного захисту, зокрема з порушенням утилізації активних форм кисню.

Результат визначення сироваткового вмісту фолієвої кислоти та рівня 25 (ОН) D свідчить про виразний дефіцит вітаміну Д у пацієнток із НВК на преконцепційному етапі та недостатність фолієвої кислоти. Усі перераховані

вище факти були використані для визначення персоналізованої стратегії у пацієнок щодо розвитку ПД як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності.

В розділі 4 «Аналіз ефективності профілактичної терапії на стан фетоплацентарного комплексу, перебіг пологів та стан новонародженого у жінок із неспецифічним виразковим колітом» (13 сторінок, три підрозділи) автор детально описує результати доплерометричного дослідження, пренатального скринінгу та біофізичного профілю плода, перебігу пологів та стану новонародженого у вагітних із НВК. Даний розділ роботи добре проілюстрований таблицями (7), які додатково підкреслюють важливість проблеми, яку підняв автор у роботі.

Підрозділ 4.1. «Аналіз результатів доплерометричного дослідження у вагітних із неспецифічним виразковим колітом» (5 сторінок, 3 таблиці) присвячений оцінці динаміці пульсаційного індексу та індексу резистентності в різні терміни гестації; доплерометричним показникам плодово-плацентарної гемодинаміки у жінок з плацентарною дисфункцією; а також даних фетометрії при УЗД.

Підрозділ 4.2. «Аналіз результатів пренатального скринінгу в I та II триместрах у вагітних із виразковим колітом» (3 сторінки, 1 таблиця) присвячений дослідженню біохімічного пренатального скринінгу у вагітних жінок з НВК.

Підрозділ 4.3. «Аналіз результатів біофізичного профілю плода, перебігу пологів та стану новонародженого у вагітних із НВК» (5 сторінок, 3 таблиці) присвячений дослідженню можливих ускладнень з боку матері та плода у жінок з НВК.

Отже, з отриманих результатів, що висвітлені в 4 розділі, було встановлено позитивний ефект щодо превенції ПД внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії на преконцепційному етапі. Вказаний

ефект був відображений у достовірному зменшенні випадків порушення кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини і середній мозковій артерії плода у жінок II клінічної групи порівняно з жінками I клінічної групи. Також встановлена достовірно менша частота порушень стану плода за даними біофізичного профілю плода у пацієток II клінічної групи. Схожу тенденцію було відмічено щодо меншої частоти ускладнень пологової діяльності та стану новонародженого, порівнюючи I та II клінічні групи, що достовірно вказує на перевагу обраної стратегії профілактичної терапії у пацієток II клінічної групи.

Розділ 5 «Аналіз впливу профілактичної терапії на перебіг вагітності у пацієток з неспецифічним виразковим колітом» викладений на 9 сторінках, 4 таблиці, 1 рисунок.

Підрозділ 5.1 **«Результати впливу комбінованої превентивної терапії на маркери активності неспецифічного виразкового коліту»** описаний на 3 сторінках і містить 2 таблиці. Автор описує динаміку фекального кальпротектину, а також проводить аналіз маркерів активності виразкового коліту у пацієток досліджуваних груп під час вагітності.

Підрозділ 5.2 **«Дослідження ефективності профілактичної терапії за маркерами гестаційної ендотеліопатії у пацієток із виразковим колітом»** (3 сторінки, 1 рисунок) описує ендотеліальний статус у пацієток із виразковим колітом.

Підрозділ 5.3 **«Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну Д та фолієвої кислоти під впливом комплексної профілактичної терапії у вагітних із виразковим колітом»** викладений на 3 сторінках і містить 2 таблиці. Дисертант досліджував в даному підрозділі динаміку рівня вітаміну Д та фолієвої кислоти у вагітних з НВК.

Отже, аналізуючи результати, висвітлені у 5 розділі, встановлено позитивний превентивний ефект внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії. При використанні профілактичного лікування спостерігалось відносне зниження сироваткового рівня гомоцистеїну та

показників ендотеліальної дисфункції. Проте більша клінічна ефективність була виявлена при призначенні комплексної профілактики з використанням у пацієнок із НВК вітаміну Д у вигляді спрею порівняно з вітаміном Д подібного дозування, проте у вигляді капсул на етапі прекоцепції та протягом вагітності у пацієнок із НВК. Подібна вірогідність була встановлена також при дослідженні маркерів активності виразкового коліту в пацієнок груп клінічного дослідження під час вагітності.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» І.В. Олексієнко проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у **6 висновках**. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість застосування персоналізованої превентивної терапії плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом.

Список використаних джерел складається з 255 джерел (235 – латиницею та 20 – кирилицею). Список оформлений згідно чинних вимог.

У додатках дисертації надані відомості щодо наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертаційного дослідження; надані акти впровадження отриманих результатів у практичну діяльність.

Таким чином, дисертація Олексієнко Ілони В'ячеславівни за своїм змістом відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо практичного використання дисертаційного дослідження. Дисертаційне дослідження Олексієнко Ілони В'ячеславівни є практично спрямованим. Дисертантом розроблена персоналізована стратегія медикаментозної профілактики ПД для жінок з НВК на прегравідарному етапі

та під час вагітності. Алгоритм рекомендовано включити в рутинний огляд жінок з НВК, які планують вагітність.

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр акушерсько-гінекологічного профілю вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження. Наявні деякі орфографічні помилки, невдалі звороти.

До дисертанта виникли наступні запитання:

1. Які порушення кровоплину в плаценті були типовими для вагітних жінок із неспецифічним виразковим колітом?
2. Чи були зафіксовані під час проведення дослідження побічні дії з боку препаратів, які призначали жінкам основної групи дослідження? Якщо так, то які?
3. Чим ви керувались при призначенні фолієвої кислоти жінкам з НВК у дозі саме 2 г?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Олексієнко І.В. на тему: «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у

жінок з неспецифічним виразковим колітом» обсягом 104 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «антиплагіатна Інтернет – система Unichesk». Рівень оригінальності становить 90,1 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

ВИСНОВОК

Дисертація Олексієнко Ілони В'ячеславівни на тему: **«Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у персоніфікованій профілактичній стратегії з метою попередження розвитку плацентарної дисфункції у жінок з НВК.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовними ознаками, актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених завдань, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація виконана на високому науково-методичному рівні.

Дисертаційна робота повною мірою відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у 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 січня 2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України

№ 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»,
а Олексієнко Ілона В'ячеславівна заслуговує на присудження ступеня доктора
філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина».

Офіційний опонент:

д.мед.н., професор,
завідувачка відділенням
патології вагітності та пологів
ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології
ім. академіка О.М. Лук'янової
НАМН України»

Ірина ЖАБЧЕНКО