

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету Міщенко Валентини Павлівни 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. Ступінь актуальності обраної теми**

Тема дисертаційного дослідження Олексієнко І. В. має високий ступінь актуальності у сучасній медицині та безпосередньо в акушерстві, гінекології, перинатології.

Висока оцінка ступеню актуальності теми дисертації «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом» визначається тим, що з клінічної практики захворювання шлунково-кишкового тракту (ЗШКТ) у вагітних досить часто зустрічаються в повсякденній роботі сімейних лікарів та акушерів-гінекологів. Більше половини таких пацієнтів страждають на ЗШКТ ще до вагітності, при цьому у різному ступені тяжкості. Особливості клінічної симптоматики під час вагітності нерідко вимагають диференційної діагностики з певними гестаційними ускладненнями. ЗШКТ можуть бути як причиною так і наслідком гестаційних ускладнень та пов'язаними з застосуванням вагітними терапевтичних препаратів таких як гормональний препарат прогестерон, мікро-, макроелементи залізо, кальцій та інші що впливають на моторику кишківника. Клінічні симптоми ЗШКТ у клініциста

завжди провокують питання, що первинне: гестаційні ускладнення чи соматична патологія, адже від цього залежить терапевтична тактика. Хибною є недооцінка клінічного значення наслідків ЗШКТ для організму вагітної, плода та клінічного перебігу гестаційних процесів. Захворювання перебігають з порушенням моторики кишківника, евакуації його вмісту (закрепи, діарея тощо). Діарея сприяє швидкому виникненню запальних процесів кишківника, дисбіозу. Закрепи призводять до калової інтоксикації. Обидва процеси є причиною гіповітамінозу, дисбіозу, психоневрологічних розладів тощо. Вказані захворювання набули особливої актуальності в періоди пандемії ковідної інфекції та постковідних періодів, повномасштабної війни у країні. Саме тому, наукове дослідження щодо профілактики розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом у жінок є надзвичайно своєчасним. Важливим є підбір форми медикаментів (таблетка, спрей) із урахуванням патології кишківника, тобто персоніфікований.

В основу наукового дослідження Олексієнко І. В. було поставлено завдання зниження частоти плацентарної дисфункції у пацієток з неспецифічним виразковим колітом шляхом розробки та впровадження персоніфікованих предиктивно-профілактичних заходів.

За результатами роботи, застосування у практичній медицині розробленого персоніфікованого комплексного алгоритму прегравідарної профілактики та гестаційної терапевтичної тактики, що включав біологічно активну форму фолатів, а саме 5-метилтетрагідрофолату, вітаміну D доказово сприяло попередженню розвитку плацентарної дисфункції.

Враховуючи вище наведене, можна зазначити, що дисертаційна робота Олексієнко І. В. є важливою і своєчасною для сучасної медицини, адже вона направлена на зниження частоти та тяжкості акушерсько-перинатальних ускладнень у жінок з ЗШКТ, а саме неспецифічного виразкового коліту (НВК), шляхом розробки нових методів, як планування вагітності так і лікування вагітних жінок.

## **2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.**

Дисертаційна робота Олексієнко І. В. «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом» побудована за традиційною схемою, містить усі необхідні розділи, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

Наукові положення, які сформульовані у дисертації Олексієнко І. В. «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», достовірні та підтверджені результатами достатньої кількості проведених досліджень з використанням комплексу сучасних методів лабораторної і апаратної діагностики, глибоким аналізом результатів. Об'єм дисертаційного матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про достовірність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень, висновків.

Дисертаційна робота Олексієнко І. В. «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом» містить комплексний підхід щодо проведених наукових досліджень. Проведено аналіз можливих факторів ризику, що асоційовані з розвитком плацентарних розладів у вагітних, обтяжених НВК. Визначені особливості персоніфікованого підходу до профілактики плацентарної дисфункції на підставі визначення вихідного рівня вітаміну D та фолієвої кислоти на прегравідарному етапі. Доведено тригерну властивість ендотеліального і прозапального цитокінового статусу у розвитку дисфункції плаценти, діагностичне значення маркерів антиоксидантної системи та перекисного окислення ліпідів. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу в динаміці спостереження клінічно підтвердила ефективність превентивної терапії з метою профілактики розвитку плацентарної дисфункції у вагітних жінок, обтяжених НВК.

Дослідження проведено по-етапно на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова під керівництвом завідувачки кафедри, д. мед. н., проф. Булашенко О. В.

Обстежено 103 жінки, обтяжених хронічними запальними захворюваннями кишківника на етапі планування вагітності. Із цієї когорти пацієнтів автором було відібрано 40 жінок, обтяжених НВК у стадії стійкої ремісії на тлі застосування месалазину, які склали основну групу. Контрольна група представлена 30 практично здоровими жінками.

Дослідження проведені з використанням сучасних та високоінформативних лабораторних, апаратних методів обстеження, які найбільш повно відповідають вирішенню поставлених задач.

Доцільність та достовірність наукових положень підтверджуються отриманими результатами проведеного аналізу соціального, сімейного, соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізу клінічного перебігу вагітності у жінок з хронічними запальними захворюваннями кишківника, які звернулися з приводу планування вагітності. Результати дослідження визначили достовірні особливості анамнестичних (соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу) даних, які могли мати негативний вплив на перебіг попередніх вагітностей. Вивчення клініко-лабораторного перебігу вагітності у обстежуваних жінок з НВК на фоні базової терапії та застосування ліпосомального заліза, вітаміну D, фолієвої кислоти впродовж вагітності підтвердило позитивні результати. Ефективність терапії відзначена, в тому числі, і клінічною відсутністю спонтанного переривання вагітності, анемії вагітних.

За результатами дослідження було визначено ймовірні патогенетичні механізми розвитку дисфункції плаценти, а саме ендотеліальну дисфункцію на тлі порушень перекисного окислення ліпідів, дефіциту вітаміну D, фолієвої кислоти. Результати рівнів вітамінів, мікроелементу заліза, феритину були використані для визначення саме персоніфікованого підходу до профілактики патології фетоплацентарного комплексу.

У роботі були використані загально клінічні, лабораторні, апаратні методи досліджень, які є сертифікованими до використання в Україні. Матеріали та методики дослідження, статистичної обробки отриманих результатів обстеження, лікування жінок, положень дисертації за результатами наукової роботи, складають підґрунтя вірогідності стверджень і висновків, які не викликають жодних сумнівів. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані та підтвержені отриманими результатами роботи автора. Поставлені завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і є логічним поясненням отриманих результатів.

За темою дисертації опубліковано 4 наукові праці. Із них 1 самостійна, 3 статті опубліковано в наукових фахових виданнях України, що включені до Міжнародної наукометричної бази даних GoogleScholar, IndexCopernicus(1–в журналах, що індексуються у Scopus або WebofScience). У збірниках науково-практичних праць надруковано 3 тези на теми, які пов'язані з дисертаційним дослідженням. За своїми назвами публікації охоплюють всі матеріали дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи широко оприлюднені на різноманітних наукових форумах, зокрема на: V Міжнародній науково-практичній конференції (м. Львів, 2022 р.), The 15th International scientific and practical conference 'Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects' (м. Берлін, Німеччина, 2022 р.), The 12<sup>th</sup> International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects" (м. Стокгольм, Швеція, 2022 р.).

### **3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Результати дисертаційної роботи вказують на теоретичне обґрунтування і удосконалення клінічного вирішення актуальної наукової задачі щодо підвищення ефективності профілактики гестаційних ускладнень, перинатальної патології (плацентарної дисфункції, прееклампсії, ЗРП, невиношування тощо) у жінок, обтяжених захворюваннями шлунково-кишкового тракту та безпосередньо неспецифічним виразковим колітом.

Виділені та статистично доведені фактори ризику виникнення гестаційних ускладнень у жінок з НВК. Встановлені провідні ланки патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції: ендотеліальна дисфункція (достовірне зростання сироваткового васкуло-ендотеліального фактору росту та зниження вмісту ендотелійзалежної ділятації), підвищення активності перекисного окислення ліпідів малонового діальдегіда. Статистично доведено наявність дефіциту вітаміну D, фолатів, мікроелементу заліза, феритину.

Розроблений та запропонований алгоритм персоніфікованої передконцепційної профілактики, етіотропної терапії застосовували під контролем даних моніторингу лабораторних та інструментальних методів діагностики. Підтверджено діагностичне значення визначення рівнів фолієвої кислоти, амінокислоти гомоцистеїну, вітаміну D. Доведені особливості клінічного перебігу вагітності та наявність гестаційних ускладнень у жінок з різними значеннями вказаних біологічних речовин. Автором було вивчено ступінь доцільності апаратних методів діагностичного обстеження фетоплацентарного комплексу жінок, обтяжених НВК. Проведено порівняльний аналіз застосування різних форм (спрей, таблетки) вітаміну D тощо.

Результати дисертаційної роботи мають широке запровадження в практику лікувальних закладів міста і області.

#### **4. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою, методично правильно оформлена згідно до сучасних вимог, викладена літературною українською мовою. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних 255 літературних джерел, із яких 20 кирилицею, 235 — латиницею. Загальний обсяг дисертаційної роботи 155 сторінок. Дисертація містить 23 таблиці, 4 рисунки; 2 додатки.

У вступі дисертаційної роботи Олексієнко Ілони В'ячеславівни «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом» обґрунтовано вибір теми наукового дослідження та її актуальність, мета і завдання, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Означена наукова новизна отриманих результатів та їх теоретичне і практичне значення, впровадження в медичну практику результатів дисертаційного дослідження. Окреслено особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Представлені матеріали апробації результатів дисертації. Анотації дисертації подано на державній та англійській мовах і за структурою відповідають вимогам, що до сучасного оформлення дисертаційних робіт. Автор навів список власних публікацій за темою дисертації.

**Розділ 1** («Сучасний стан проблеми неспецифічного виразкового коліту у жінок до та під час вагітності (огляд літератури)» написаний грамотно. Автор представила сучасні погляди науковців на поширеність хронічних захворювань шлунку, кишківника, фактори які сприяють загостренню запальних процесів, частоту зустрічальності у різних країнах світу тощо. Розкрито етіологічні фактори і патогенетичні механізми розвитку неспецифічного виразкового коліту. Представлені рекомендації Європейських організацій з питань ХЗЗК, щодо тактики ведення жінок на етапі підготовки та перебігу вагітності. Наведені статистичні дані з питань репродуктивних втрат у жінок, хворих на НВК тощо. Ретельно висвітлено питання методів лікування, в тому числі і хірургічних, порівняльна характеристика ефективності застосування різних препаратів. Наведені статистичні дані ризику рецидиву захворювань під час перебігу вагітності. Наголошено на необхідності постійного моніторингу запального процесу, який включає лабораторні показники та апаратні дослідження. Обговорено питання медикаментозної терапії до та під час вагітності, наголошено на недоліках та перевагах різних лікарських засобів, способах родорозв'язання, особливостях перебігу післяпологового періоду, стану плода, новонародженої дитини.

У розділі дано клінічну характеристику синдрому плацентарної дисфункції. Представлена частота плацентарної дисфункції, фактори ризику, етіологічні чинники, патогенетичні механізми, клінічні форми, наголошено на значенні ферментативної недостатності децидуальної тканини тощо.

Автором розкрито значення дефіциту стероїдного гормону вітаміну D, фолатів у генезі плацентарної дисфункції. Представлено результати міжнародного досвіду з питань застосування вітаміну D, оновлених форм фолієвої кислоти.

Матеріали розділу опубліковані в печаті.

**Розділ 2** («Матеріали та методи дослідження») складається з десяти підрозділів і має гарний дизайн досліджень, який відповідає меті та задачам досліджень. Ретельно описані загальна структура дослідження. Представлено дизайн проспективного дослідження, що включає персоніфіковану комплексну профілактичну терапію. Окреслено критерії включення пацієнтів у клінічне дослідження, критерії виключення. Клінічну оцінку стану здоров'я обстежуваних пацієнтів проводили із застосуванням розробленої анкети.

Лабораторні методи дослідження проводили з дотриманням основних міжнародних положень про права людини та біомедицину. Ретельно описані методики визначення досліджуваних біологічних речовин, в тому числі визначення рівнів фолієвої кислоти, пренатальний скринінг, визначення судинно-ендотеліального фактору росту тощо. Досконало описані апаратні методи досліджень стану фетоплацентарного комплексу, доплерометричного дослідження кишківника.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням багатовимірних методів статистичного аналізу.

За матеріалами розділу опубліковані наукові статті.

**Розділ 3** («Характеристика вагітних жінок із неспецифічним виразковим колітом») висвітлений у п'яти підрозділах та присвячений вивченню результатів клініко-лабораторної оцінки стану вагітних жінок, обтяжених НВК.



Аналіз соціально-анамнестичних та клінічних даних вагітних із НВК показав, що пацієнтки були у віці найвищої репродуктивної активності. Серед факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції та активації ремісії НВК виділено шкідливі звички, залізодефіцитну анемію, варикозну хворобу та хронічні процеси запальної етіології. Клінічні дані мали підтвердження лабораторними результатами зростання рівня фекального кальпротектину, запальних цитокінів, інтерлейкіну-4. Визначено порушення обміну речовин фолатного циклу зростанням вмісту амінокислоти гомоцистеїну, низьким рівнем фолієвої кислоти. Хронічна залізодефіцитна анемія мала підтвердження низьким вмістом заліза, еритроцитів. Діагностика ендотеліальної дисфункції була підтверджена достовірним зростанням відповідних маркерів (васкуло-ендотеліальний фактор росту, мікроальбумінурія) та зниженням ендотелійзалежної вазодилатації.

За матеріалами розділу опубліковано 2 наукові роботи.

**Розділ 4** («Аналіз ефективності профілактичної терапії на стан фетоплацентарного комплексу, перебігу пологів та стан новонародженого у жінок із неспецифічним виразковим колітом») висвітлено у трьох підрозділах.

Автором проведено оцінку результатів динамічного спостереження за станом вагітних, роділь, породіль, новонароджених дітей.

Результати доплерометричного дослідження маткових артерій у комбінованій формі (середні значення по правій і лівій матковим артеріям) трансвагінального кольорового доплерівського картування у другому триместрі вагітності підтвердили доцільність його застосування у клінічних групах. Дослідження плодово-плацентарного кровоплину у третьому триместрі гестації показали, що для виявлення гемодинамічних порушень найбільш ефективним є дослідження кровоплину в середній мозковій артерії плода. Отримані результати можуть підтверджувати ефективність запропонованої терапії.

Аналіз результатів пренатального скринінгу в I та II триместрах у вагітних із ВНК показав різницю результатів вмісту  $\beta$ -ХГЛ, естріолу, АФП між групами.

Результати біофізичного профілю плода в 32 тижнів вагітності підтвердив кращі результати у II клінічній групі жінок. Оцінка клінічного перебігу пологів довела переваги у II клінічній групі обстежуваних жінок.

Аналіз оцінки стану новонародженого груп обстежуваних показав достовірну різницю між групами з перевагами у жінок із НВК II клінічної групи.

Матеріали розділу опубліковано в фаховому виданні України.

**Розділ 5** («Аналіз профілактичної терапії на перебіг вагітності у пацієток з неспецифічним виразковим колітом») викладено у трьох підрозділах.

На підставі вивчення результатів впливу комбінованої превентивної терапії на маркери активності виразкового коліту, дисертантом було встановлено потребу вибору форми (спрей, таблетки), доз введення препаратів з метою запобігання можливого загострення основного захворювання та біомаркерів активності кишкового запалення, зокрема фекального кальпротектину, фактору некрозу пухлин, інтерлейкіну-4. Останні не мали статистично вірогідної відмінності щодо рівня до вагітності та під час вагітності в динаміці спостереження у клінічних групах на фоні терапії. Доведено достовірне зниження вмісту амінокислоти гомоцистеїну у сироватці крові жінок на фоні застосування препаратів оновленої фолієвої кислоти.

Дослідження ефективності профілактичної терапії за маркерами гестаційної ендотеліопатії у пацієток із неспецифічним виразковим колітом базувалось на визначенні показників ендотелійзалежної вазодилатації, мікроальбумінурії, васкуло-ендотеліального фактору росту у другому триместрі.

Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну D та фолієвої кислоти під впливом комплексної профілактичної терапії у вагітних із неспецифічним виразковим колітом за триместрами гестації показав достовірну різницю між групами, що підтверджує ефективність запропонованого комплексу. Достовірно вища ефективність була визначена у жінок другої групи, які застосовували вітамін D у вигляді спрею та активну форму фолієвої кислоти.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях фахових виданнях України.

**Аналіз та узагальнення результатів дослідження** представляє творчий підсумок з інтерпретацією одержаних результатів дисертаційної роботи І. В. Олексієнко «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом». Розділ присвячений обговоренню отриманих результатів з даними літературних джерел, основних підсумків роботи, узагальненню отриманих результатів, є висококваліфікованим та аргументованим.

Підсумовуючи дисертаційну роботу «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», дисертант І. В. Олексієнко переконливо доводить власну думку стосовно особливостей розробленого та запропонованого комплексного алгоритму діагностики, профілактики, терапії плацентарної дисфункції у вагітних жінок, обтяжених неспецифічним виразковим колітом. Із проведеного аналізу та узагальнення результатів дослідження логічно сформульовані висновки та практичні рекомендації, які повністю відповідають поставленим цілям і завданням.

За результатами дисертаційної роботи Олексієнко І. В. зроблено 6 узагальнюючих висновків, та 5 практичних рекомендацій, які сформовані із одержаних результатів, науково обґрунтовані та повністю відображають основні етапи і глибину проведеного дослідження.

Матеріали дисертації повністю розкриті у наукових фахових виданнях.

Оформлення списку використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертаційних робіт.

## **5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження дають підстави рекомендувати розроблений діагностично - профілактичний - терапевтичний алгоритм до практичного використання в медицині. Результати роботи можуть бути впроваджені у клінічну практику сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, у навчальних процесах медичних закладів.

## **6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Структура та зміст дисертації І. В. Олексієнко «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», відповідає сучасним вимогам МОН України. Науковий матеріал викладено послідовно та грамотно, з інтерпретацією отриманих результатів. Основні положення відповідають принципам доказової медицини. Усі положення, висновки, практичні рекомендації доказово витікають із отриманих результатів дослідження.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою. Суттєвих зауважень щодо змісту, оформлення дисертації, які б могли вплинути на позитивне враження від рецензованої роботи немає.

В процесі рецензування роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілось би почути відповідь дисертантки:

1. Чому зростає рівень феритину у сироватці крові жінок з хронічною залізодефіцитною анемією, за результатами Вашої роботи?
2. Що Ви вкладає в поняття «високі дози фолієвої кислоти» ?

## **7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі І. В. Олексієнко «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», **відсутні порушення академічної доброчесності.**

## **8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Ілони В'ячеславівни Олексієнко «Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом», яка виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора О. В. Булавенко і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) є закінченим науковим дослідженням, яке містить новий напрямок у вирішенні наукового завдання — зниження частоти гестаційних ускладнень, перинатальних

втрат. За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій, співвідношенням окремих елементів і оформленням 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 2022р. №44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. «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:**

професор ЗВО кафедри акушерства  
і гінекології Одеського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук

Валентина МІЩЕНКО