

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України Бойчук Олександри Григорівни, на дисертацію Піскун Аліни Олегівни на тему: «Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», що подана у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.112 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова для разового захисту.

Актуальності теми дисертаційного дослідження

Зважаючи на те, що кожного року в усьому світі понад 50 тисяч жінок гине в період вагітності через ускладнення, пов'язані з гіпертензивними розладами, преєклампсія є важливою медико-соціальною проблемою. У розвинених країнах у 12-18 % переєклампсія є другою безпосередньою причиною анте- та постнатальної смертності, впливає на перинатальну смертність у 20-25 % випадках. Перинатальна смертність для цієї патології коливається в межах від 10 до 30 %, перинатальна захворюваність від 46.3 до 78.0 %. Перинатальна захворюваність і смертність при преєклампсії також обумовлені недоношеністю 30,0 %, хронічною гіпоксією 40,0 %, затримкою росту плода 30,0 %.

Преєклампсія – специфічний для вагітності синдром із мультисистемним залученням, що призводить до фетальної, неонатальної і материнської захворюваності та смертності. Проблема мультифакторна, а механізми, які стоять за цією хворобою, залишаються не зовсім зрозумілими, що ускладнює прогнозування та лікування преєклампсії. Не дивлячись на зацікавленість науковців у вивченні особливостей патогенезу та предиктивної діагностики, залишається багато відкритих питань щодо етіології та патогенезу преєклампсії. На сьогодні патогенетично обґрунтованим є проведення предиктивних тестів на виявлення біомаркерів початкових змін плаценти у першому триместрі вагітності для

адекватного прогнозування на доклінічному етапі та ефективного запобігання наслідків цієї патології для матері та новонародженого.

Перспективним є вивчення предикторів і різних методів прогнозування розвитку пізньої преєклампсії. Для отримання системного розуміння патогенезу пізньої преєклампсії, обговорення центральної ролі плаценти в ньому в даному дослідженні було виконано оцінку її патогістологічних змін жінок під час преєклампсії. Перспективним є і оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного походження задля розуміння патогенезу різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої преєклампсії та намітити шляхи прогнозування ранніх ускладнень, що дозволить розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення пацієнток із пізньою преєклампсією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у складі науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень» і НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією» (№ державної реєстрації 0121U109141 від 03.03.2021р.), де здобувачка є співвиконавцем теми.

Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків сформульованих у дисертації, їх достовірність

Основні положення дисертації Піскун А. О. отримані завдяки чітко сформованим етапам виконання роботи та визначеної відповідно до завдань достатньої кількості вагітних жінок. Обстежено 138 історій пологів та обмінних карток. У дослідженні було виділено групу ранньої преєклампсії – 36 жінок, пізньої преєклампсії – 52 жінки та контрольну (соматично здорові жінки) – 50 жінок.

Наукові положення, висновки та рекомендації, що отримані авторкою, ґрунтуються на результатах статистичної обробки та забезпечують високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків і практичних рекомендацій.

Комісією з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 1 від 4 січня 2023 року) засвідчено, що проведені дослідження не суперечать основним міжнародним біоетичним та правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і відповідних Законів України.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Викладені в дисертаційній роботі Піскун А. О. наукові положення, висновки та практичні рекомендації добре сформульовані, встановлені на підставі статистично достовірних даних, містять вперше встановлені та уточнені важливі наукові узагальнення і логічно підсумовують проведене дослідження. Представлена дисертація на здобуття ступеня доктора філософії висвітлює одну з важливих проблем акушерства та гінекології - прееклампсію.

Застосовані в дисертаційній роботі методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, інструментальні, патогістологічні, імуногістохімічні, статистичні є об'єктивні, високоінформативні та адекватні згідно поставленим завданням.

Важливим аспектом було дослідження плацентарного статусу вагітних із різними фенотипами прееклампсії, визначення додаткових факторів ризику перинатальної патології предиктивної діагностики прееклампсії, особливостям патогенезу і своєчасної терапії для профілактики та лікування прееклампсії.

Наукові результати дослідження висвітлені у 13 наукових працях: 3 статті у фахових наукових виданнях України; 3 статті включено до міжнародної наукометричної бази Scopus; 5 тез, що входять у перелік матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів; 1 монографія та 1 Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу»

від 6 березня 2023р. Результати дисертаційної роботи апробовані на конгресах та науково-практичних конференціях серед наукової спільноти.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Авторкою доповнено наукові дані про фактори ризику виникнення пізньої прееклампсії, патологічні зміни вазорегулювальних і циркуляторних механізмів при пізній прееклампсії. Дисертанткою отримано нові результати про морфологічні й імуногістохімічні особливості змін у плаценті при пізній прееклампсії.

Вперше виконано дослідження рівня плацентарного протеїну 13, СЕФР, CD 23 в плаценті жінок із визначенням їх взаємної кореляції при ранній та пізній прееклампсії й на підставі отриманих даних запропоновані шляхи підвищення ефективної діагностики прееклампсії.

Запропановано алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників. Рекомендовано визначати плацентарні маркери ангіогенезу у вагітних жінок із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії для призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою наприкінці першого триместру (до 12 тижнів вагітності).

Зазначено, що основні положення дисертаційного дослідження Піскун А. О. у повному обсязі викладені в опублікованих працях – у 3 статтях у фахових наукових виданнях України, у 3 статтях включених до міжнародної наукометричної бази Scopus і у 3 статтях в іноземних журналах.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачкою методологією наукової діяльності.

Для вирішення поставлених у роботі завдань, дисертанткою вибрані сучасні та адекватні клінічні, лабораторні, інструментальні, патогістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження для виконання поставлених завдань.

Тому вважаю, що успішне вирішення всіх запланованих наукових завдань роботи – це послідовна реалізація комплексу методологічних підходів через чітко визначені об'єкт та предмет дослідження, високу інформативність використаних методів дослідження, взаємопов'язаних мети та завдань, у відповідності до яких сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертантка самостійно проведено реєстрацію авторського права на науковий твір.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Встановлені дисертанткою наукові положення мають важливе значення для акушерства, зокрема, в напрямку оптимізації предиктивної діагностики та лікування пізньої преєклампсії у жінок із високим ризиком розвитку пізньої преєклампсії, що дало можливість доповнити наукові дані в медицині, зокрема в акушерстві щодо патогенезу преєклампсії. Проведене дослідження показало, що жінки з високим ризиком мають бути виявлені ще під час першого триместру скринінговими дослідженнями.

Проведена оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного походження дозволяє зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої преєклампсії та намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах й перспективи розробки диференційованої і персоналізованої тактики ведення цієї категорії пацієнток.

Практичні рекомендації дають можливість клініцистам підвищити ефективність діагностики преєклампсії на підставі отриманих даних та алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників предиктивної діагностики й призначити оптимальну профілактичну терапію (ацетилсаліциловою кислотою до 12 тижнів вагітності).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація викладена на 191 сторінках друкованого тексту, побудована за класичною схемою наукових рукописів та складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власного дослідження,

аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, інформативно проілюстрована 38 таблицями та 24 рисунками. Наприкінці розділу огляду літератури та розділів власних досліджень, згідно існуючих вимог, наведено публікації дисертанта за матеріалами цих розділів.

У всій роботі прослідковується логічне викладення матеріалів дослідження, що вказує на здатність дисертантки до проведення аналізу.

У «Вступі» дисертація авторка обґрунтовує необхідність проведення дослідження, чітко формулює мету та завдання дослідження, наводить новизну, практичну значимість та впровадження результатів дослідження в практику.

У *першому* розділі, присвяченому *огляду літератури*, авторкою ретельно опрацьовані існуючі наукові дані щодо патогену виникнення прееклампсії. Розділ представлено у формі аналітичного огляду сучасних мета-аналізів. На підставі проаналізованих даних авторка вказує, що в наш час механізми, які стоять за розвитком прееклампсії, залишаються не зовсім зрозумілими, що ускладнює прогнозування та лікування прееклампсії. Наприкінці розділу є узагальнюючий висновок, який є свідченням компетентності та обізнаності дисертантки щодо викладеної проблеми. Огляд літератури побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації. Матеріал структурований, поданий чітко та зрозуміло. Слід зазначити, що здобувачкою проаналізовано сучасні, переважно, іноземні англомовні статті.

Розділ «*Матеріали та методи досліджень*» описує дизайн клінічного дослідження, критерії включення та виключення вагітних жінок із прееклампсією, методи клінічних, лабораторних, інструментальних, антропологічних досліджень, патогістологічного, імуногістохімічного методів дослідження, статистичного аналізу.

У *третьому* розділі представлено результати ретроспективного та проспективного етапів дослідження, що дає можливість оцінити оптимальність превентивної терапії ацетилсаліциловою кислотою та кальцієм у вагітних з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії ще на різних термінах гестації.

Четвертий розділ присвячений оцінці режимів адаптації серцево-судинної системи під час фізіологічної вагітності та вагітності ускладненої гестаційною ендотеліопатією, яка відіграє роль тригера у маніфестації синдромів серцевої недостатності, переважно за перфузійним типом у положенні стоячи, що разом із факторами які порушують адаптацію материнського циркуляторного русла, особливо тазового та черевного кровотоку, що є основою для формування гіпертензивних розладів під час вагітності, в тому числі і прееклампсії

У *п'ятому* розділі визначено диференційовані підходи до оцінки плацентарного статусу у жінок із ранньою та пізньою прееклампсією. Виконано оцінку патогістологічних змін в плаценті жінок із ранньою та пізньою прееклампсією (у порівнянні із нормою) та оцінку імуногістохімічних маркерів плацентарного походження, що дозволило зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої прееклампсії та намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах й в подальшій перспективі дозволить розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення цієї категорії пацієнток. У розділ включено 4 таблиці та 20 рисунків.

У *шостому* розділі дисертанткою проведено оцінку причин неефективності профілактичного прийому кальцію та ацетилсаліцилової кислоти в групах жінок із клінічною маніфестацією прееклампсії. Дисертанткою було встановлено, що до ймовірних причин неефективності профілактичної терапії для превенції прееклампсії були: низька доза препарату, пізній початок ініціації превентивної терапії та порушення режиму застосування.

У розділі « *Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження*» наведено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи, що висвітлює теоретичну і практичну значимість отриманих результатів. Дисертантка структуровано узагальнила та обґрунтувала отримані дані, порівнюючи їх із результатами сучасних відомих досліджень.

Список використаних авторкою джерел наукової літератури складається з 231 найменування (з них 17-викладено кирилицею та 214 – латиницею) і оформлено згідно існуючих вимог.

Завершують рукопис Зодатки, які містять перелік наукових публікацій авторки за темою дисертації, акти впровадженнь результатів дисертаційної роботи в навчальний процес та практичну діяльність медичних закладів, а також Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу».

Рекомендації що до подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження широко використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології № 1 (затверджено 19 травня 2022р.) та №2 (затверджено 14 вересня 2023р.) ВНМУ ім. М. і. Пирогова, кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (затверджено 01 грудня 2022р.), а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах. у лікувальну практику КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 2» (17 .03.2022р.) та КНП «Вінницька районна клінічна лікарня № 1» (27.12.2022р.).

Отож, запропоновані авторкою теоретичні та практичні рішення пройшли достатню апробацію.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Унікальність дисертаційної роботи Піскун Аліни Олегівни станом на 21.11.2023 року становить 91.78%. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Експертний висновок про перевірку на наявність академічного плагіату за підписом проректора з наукової роботи професора Власенко О. В. від 21.11.2023 року).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час роботи над дисертацією Піскун Аліни Олегівни виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

1. У тексті дисертації наявні окремі граматичні помилки та друкарські описки.
2. У дисертаційній роботі виявлено скорочення, які не внесені до переліку умовних позначень, символів, скорочень.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на наступні запитання:

1. Який основний механізм розвитку пізньої прееклампсії був доведений у Вашому дослідженні?
2. Які на Вашу думку препарати були б доцільні для профілактики пізньої прееклампсії?
3. У чому полягала основна відмінність патогенетичного розвитку між ранньою прееклампсією та пізньою прееклампсією?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

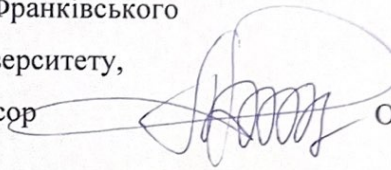
Дисертаційна робота Піскун Аліни Олегівни на тему «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що, завдяки науковій новизні, теоретичному та практичному значенню вирішує важливе завдання акушерства - покращення діагностики і лікування пізньої прееклампсії.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, науковою новизною, обсягом дослідження, методологічною побудовою, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає існуючим вимогам згідно Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року « Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та « 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 року №44, а її авторка Піскун Аліна Олегівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства та гінекології
післядипломної освіти Івано-Франківського
національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Олександра БОЙЧУК

