

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри акушерства та гінекології №1
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України Маланчук Лариси Михайлівни
на дисертацію Дубик Людмили Василівни на тему:
"Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах",
подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.016
Буковинського державного медичного університету МОЗ України,
що утворена Наказом МОН України № 631 від 07.06.2021
для розгляду та проведення разового захисту дисертації
на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Медицина»**

Актуальність теми дисертаційної роботи. Проблема втрат вагітності продовжує залишатися однією з найактуальніших і соціально значущих у сучасному акушерстві, особливо в умовах хронічної демографічної кризи. За даними МОЗ України, майже кожна п'ята бажана вагітність завершується достроково, а у країні щороку втрачається 35 тисяч ненароджених бажаних дітей. При цьому близько 72-80 % репродуктивних втрат припадає на перший триместр, а лєвова частка - у так званий період доклінічних ознак невиношування. Стабільність частоти передчасного переривання вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнток, як на етапі ранньої діагностики, так і лікування. Така ситуація пов'язана, з одного боку, багатофакторним причинним компонентом і патогенетичними механізмами реалізації захворювання, а з іншого – недосконалістю існуючих діагностичних методик та відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності.

Останніми роками при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу відводять пошкодженням периферичної ланки судинної системи. Гіперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові з розвитком ДВЗ-синдрому неминує призводить до ішемічних пошкоджень у тканинах різних органів з формуванням поліорганної недостатності. Провідне місце в цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним з головних факторів

регуляції судинного тону, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та усіх її складових. З точки зору гестаційних перебудов і формування матково-плацентарного кровообігу, поглиблене вивчення ранніх маркерів порушення функціонування ендотелію спірально-видних артерій міометральної зони з'єднання може стати дієвим інструментом у профілактиці невиношування вагітності.

Тому, вивчення дисфункції ендотелію та її вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу при ранніх репродуктивних втратах, що стало основою для дослідження у даній дисертаційній роботі, є актуальним і важливим для прогнозування патологічного перебігу першого триместру вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології» (номер держреєстрації 0116U002939).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Дубик Л.В. виконана на сучасному науковому рівні, базується на обстеженні 153 вагітних, репрезентативних за віком, умовами проживання, анамнезом. Сучасні та інформативні методи, що були використані у дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи. Дослідження проведені на високому методологічному та технічному рівні, їхня достовірність та інформативність не викликають сумнівів. Комплекс застосованих досліджень, окрім загальноклінічних, включав сучасні, апробовані в експерименті та клініці, інструментальні, лабораторні, спектрофотометричні методи дослідження. Безсумнівно, що обсяг проведеного дослідження, а також застосування сучасних статистичних методів дозволили отримати обґрунтовані висновки. Факти, які б свідчили про недостовірність отриманих результатів дослідження, не виявлені. Практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, впливають із отриманих результатів досліджень та проведеного аналізу.

Новизна дослідження та отриманих результатів. Дисертанткою істотно доповнені відомості про патогенез ранніх спонтанних абортів. Особливістю даної дисертаційної роботи є те, що вперше встановлені основні тригери коагуляційних розладів у вигляді ендотеліальної дисфункції, гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів, варіабельності середніх морфометричних показників тромбоцитів, а також їх гіперфункції, в поєднанні із змінами доплерометричних індексів судин матки. Також, вперше на підставі отриманих даних виділено групи ризику раннього спонтанного викидня. Встановлено найбільш важливі фактори і механізми розвитку ендотеліальної дисфункції в судинах ендометрію з подальшим утворенням мікротромбозів, що призводить до викиднів на ранніх термінах вагітності. Встановлено нові та уточнено і доповнено існуючі ланки патогенезу ранніх спонтанних абортів з урахуванням маркерів ендотеліальної дисфункції, порушеннями в системі гемостазу та морфологічними змінами в судинах ендометрію. Все це прогностично дозволить зменшити рівень перинатальних втрат. Пріоритетною перевагою роботи є сформульовані дисертанткою критерії прогнозування ранніх спонтанних викиднів, які є доцільними для застосування у практичній медицині.

Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, в яких повністю викладено основні наукові положення і прикладні результати роботи, у тому числі 5 статей у фахових виданнях (1 – у закордонному, що цитується в наукометричній базі Scopus; 4 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України, у т.ч. 1 – одноосібно); 5 тез доповідей – у матеріалах наукових форумів (з них 1 – за кордоном); отримано 3 патенти України на корисну модель.

Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження результатів досліджень. Чисельні дослідження з використанням сучасних методик, проведені дисертанткою, та отримані результати дозволили суттєво поглибити розуміння патогенетичних чинників, що призводять до втрати вагітності на ранніх термінах. Розроблено та впроваджено в практику нові способи прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення рівні маркерів дисфункції ендотелію:

зниження оксиду нітрогену в 1,7-2 рази у порівнянні з контролем (патент України на корисну модель №133265), підвищення концентрації ендотеліну-1 в 3-5 разів (патент України на корисну модель №133266), а також зниження Е-селектину в 1,3-1,6 рази щодо нормативного значення (патент України на корисну модель №133267).

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема, КНП «ТОКПЦ» Мати і дитина Тернопільської обласної ради, КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП Снятинська багатoproфільна лікарня СМР Івано-Франківської області, що підтверджено відповідними актами впровадження, Результатами впровадження є підвищення якості діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах.

Результати роботи впроваджені у лікувальний та навчальний процеси.

7. Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота Дубик Людмили Василівни побудована з дотриманням сучасних вимог до оформлення дисертацій і має класичну структуру. Робота викладена на 183 сторінках, основний текст займає 115 сторінок та містить 15 таблиць, 33 рисунки та 4 формули. Дисертаційна робота складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що містить 226 (95 – кирилицею та 131 – латиницею). Дисертація містить 4 додатки. Кожен розділ опису власних досліджень завершується посиланнями на публікації.

У вступі обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та завдання, наведена інформація щодо наукової та практичної цінності роботи, зв'язок із науковими програмами, особистий внесок автора, апробація результатів дослідження та публікації. Сформульовані дисертанткою висновки підкреслюють актуальність обраної теми та об'єктивність напрямку власних досліджень.

Розділ 1 присвячений огляду літератури за темою дослідження, викладений на 24 сторінках, відображає сучасні уявлення щодо особливостей етіології невиношування вагітності, патогенезу ендотеліальної дисфункції та ролі системи гемостазу у патогенезі ранніх спонтанних викиднів. Розділ написаний лаконічно і засвідчує, що здобувачкою глибоко та методично проаналізовано класичні та новітні роботи із предмету дослідження, проведено порівняння поглядів різних вчених на дану проблему, зроблені узагальнення, які потребують подальшої розробки. В цьому розділі автором вміло вказано невирішені проблеми досліджуваної патології.

Розділ 2 займає 10 сторінок, де описуються методи та матеріали дослідження, які було використано при виконанні роботи. Застосування широкого набору сучасних інструментів дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. Автором ретельно висвітлений дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами та підгрупами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертації та полегшує роботу рецензента.

Матеріали власних досліджень (3, 4, 5 розділи) викладені чітко, автор досить ретельно описує фактичний матеріал на 53 сторінках.

Третій розділ відображає клініко-статистичний аналіз стану здоров'я обстежених жінок, який включав оцінку генеративної функції, менструального циклу, структуру екстрагенітальної та гінекологічної патології в анамнезі.

У четвертому розділі описані зміни рівня ендотеліну-1, оксиду нітрогену та Е-селектину, які є підтвердженням наявності ендотеліальної дисфункції у обстежених жінок. Також проведена оцінка морфофункціональної гетерогенності тромбоцитів, розладів гемостазу, які є показниками активації внутрішнього шляху згортання крові. Крім цього, у даному розділі проаналізовані особливості матково-плацентарного кровоплину. Викладений у даному розділі матеріал є послідовним вирішенням поставлених задач дисертаційного дослідження. Багатий цифровий матеріал, який представлений у вигляді таблиць та рисунків, засвідчує об'єктивність результатів роботи. В кінці кожного розділу представлені

узагальнюючі дані та наведені публікації, у яких відображені результати досліджень.

П'ятий розділ присвячений опису гістологічних та гістохімічних особливостей ендометрію в місці імплантації плідного яйця при ранніх спонтанних абортах.

Заключний розділ дисертації містить остаточний аналіз отриманих результатів та представляє синтез патогенетичних та діагностичних ланок, що сюжетно поєднує описані в роботі біохімічні, фазометричні, гістологічні та інструментальні методи дослідження. Розділ написаний вдало, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу. Дисертантка детально аналізує отримані результати та співставляє їх з даними різних літературних джерел, висловлюючи свою думку з даних питань.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах проведеного дослідження, логічно випливають із змісту роботи, відповідають поставленим завданням і містять наукову новизну. Практичні рекомендації розроблено, апробовано, впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України. Чіткість їх формулювання, простота використання, відсутність потреби у вагомих фінансових затратах дозволяє пропонувати їх для подальшого впровадження у практику охорони здоров'я.

Список використаних літературних джерел, що містить 226 (95 – кирилицею та 131 – латиницею) фахових публікацій переважно із сучасних авторитетних іноземних журналах, оформлений згідно з вимогами ДАК України.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Рукопис дисертації перевірено на ознаки плагіату. У ході аналізу фрагментів подібного тексту встановлено окремі співпадіння з власними публікаціями, посиланнями на літературні джерела та загальноновживаними фразами. Дисертаційна робота та публікації за нею є оригінальними текстами. Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій пошукувачки ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикивання та

фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Матеріали дослідження проаналізовані адекватно, викладені цілісно, оформлені акуратно. Трапляються деякі граматичні та стилістичні помилки, але вони не погіршують сприйняття роботи. Окремі таблиці перенавантажені цифровим матеріалом і це певною мірою ускладнює їх сприйняття.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли такі запитання, що виносяться на наукову дискусію:

1. Яке практичне значення має обрахунок параметрів розміру тромбоцитів периферичної крові?
2. Чим відрізняються морфофункціональні типи тромбоцитів між собою?
3. Чи відмітили Ви клініко-анамнестичні дані, які є спільними для усіх груп обстежених жінок?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертаційну роботу Дубик Людмили Василівни «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах» та наукові публікації, в яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота має важливе значення для сучасної медицини, а саме акушерства та гінекології. Дана робота є завершеною науково-дослідною працею, що присвячена вирішенню актуального та важливого наукового завдання - оптимізації діагностики та прогнозування ранніх спонтанних викиднів. Робота має безперечну наукову новизну та практичне значення. У дисертації відсутні ознаки порушень академічної доброчесності.

За актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, науковою новизною та науково-практичним значенням, повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Дубик Л.В. «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах» повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації,

затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р., а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Медицина» (14.01.01 – акушерство та гінекологія).

Офіційний опонент

завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

д-р мед.н., професор

Л.М. Маланчук

Особистий підпис

завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

