

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора, завідувача відділенням патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Жабченко Ірини Анатоліївни

на дисертаційну роботу Дейніченко Олени Валеріївни

«Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.016 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 28.09.2020р. № 1198 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Впродовж останніх років серед основних акушерських причин, що призводять до збільшення дитячої захворюваності та смертності, важливе місце посідає затримка росту плода, яка залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасності у зв'язку з широким спектром ускладнень вагітності та наслідків у постнатальному періоді. Найчастішим фактором порушень, що призводить до розвитку затримки росту плода, є гіпертензивні розлади у вагітних. Майже у 70% вагітних з артеріальною гіпертензією розвиваються перинатальні ускладнення.

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, на даний час існуючі різні критерії розвитку плода не дозволяють діагностувати ЗРП на ранніх термінах вагітності, отже, початок терапії запізнюється, а превентивні заходи не проводяться, оскільки відсутні клінічні маркери. Все вищевикладене диктує необхідність подальшого удосконалення методів діагностики даної акушерської патології та комплексної, патогенетично обґрунтованої медикаментозної профілактики.

Враховуючи особливості етіології і патогенезу затримки росту плода, є перспективним дослідження: показників системи ангіогенезу, а саме рівня фактору росту плаценти (ПФР), плацентарної розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) та їх співвідношення, гормонального профілю (естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини), а також доплерометричне дослідження кровотоку функціональної системи мати–плацента–плід (кровообіг в маткових артеріях) у вагітних високого ступеня ризику з виникнення затримки росту плода на тлі хронічної артеріальної гіпертензії.

У дисертаційній роботі удосконалено методику сучасної діагностики, прогнозування та профілактичного лікування затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією шляхом дослідження клінічних особливостей перебігу захворювання, рівнів про- та антиангіогенних факторів ( PlGF, sFlt-1), гормонального профілю (естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини), доплерометричних показників швидкості кровотоку в маткових артеріях та оцінки ефективності медикаментозної профілактики.

Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи Дейніченко Олени Валеріївни «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією» є актуальною та вирізняється науковою новизною.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету МОЗ України за темою: «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень», 2016-2020 рр. (№ державної реєстрації 0116U005347).

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень,**

## **висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації.**

В цілому, дисертаційна робота представлена як закінчене наукове дослідження, присвячене проблемі удосконалення прогнозування виникнення затримки росту плода та оптимізації медикаментозної профілактики даного патологічного стану у вагітних високої групи ризику.

Робота виконана на високому науковому і методичному рівні. Наукові положення, сформульовані автором, базуються на результатах, отриманих при обстеженні і динамічному спостереженні 61 вагітної з хронічною артеріальною гіпертензією, які увійшли до основної групи. Контрольну групу склали 27 практично здорових вагітних.

Усі учасники дослідження відповідали чітко визначеним критеріям включення і виключення, виділені групи були співставними за основними демографічними показниками, статистично не відрізнялись за віком, тривалістю та ступенем хронічної артеріальної гіпертензії.

Клінічні дані, наведені здобувачем, відповідають даним літературних джерел останніх років. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором, повністю підтверджуються результатами, отриманими при використанні сучасних високоінформативних лабораторних та інструментальних методів дослідження, таких як імуноферментне дослідження рівнів у сироватці крові жіночих статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну людини) та маркерів ангиогенезу (плацентарного фактора росту, розчинної fms-подібної тирозинкінази), проведення доплерометрії в середньомозковій та пуповинній артеріях плода, в лівій та правій маткових артеріях вагітних, моніторинг АТ.

Достатня кількість обстежених, обґрунтований та раціональний розподіл їх на групи, переконливі дані статистичної обробки з використанням методу Шапіро-Уїлка, критерію Х-квадрат ( $\chi^2$ ) із застосуванням поправки Йетса, t-критерію Ст'юдента, U-критерію Манна-Уїтні, ROC-аналізу з побудовою характеристичної кривої (ROCcurve, receiver operator characteristic curve), розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК)

мір інформативності (MI) за формулами Гублера, використанням коефіцієнту кореляції за методиками Спірмена та Тау-Кендал підтверджують статистичну значущість одержаних результатів.

Виходячи з вищевикладеного, слід зазначити, що наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є обґрунтованими, логічно витікають зі змісту та мають високу наукову і практичну цінність.

#### **4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

На підставі проведених досліджень вперше було розроблено та запропоновано методику використання алгоритму комплексних прогностичних маркерів, який забезпечує ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Поглиблено уявлення про зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами за допомогою порівнювального аналізу маркерів ангиогенезу (плацентарного фактору росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією відносно здорових вагітних. Вдосконалено прогностичну значимість в прогнозуванні затримки росту плода маркерів доплерометричного дослідження в середньо-мозковій та пуповинній артеріях плода, в лівій та правій маткових артеріях у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Вперше було розроблено модель медикаментозної профілактики розвитку ЗРП у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією, починаючи з першого триместру вагітності. Дістало подальшого розвитку вивчення зв'язку між рівнем ангиогенних факторів та гормонального профілю у вагітних високої групи ризику з виникнення затримки росту плода.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Результати проведеного дисертаційного дослідження мають вагомим значення у практично-прикладному контексті. Автором продемонстровано доцільність проведення порівнювального аналізу рівнів про- та антиангіогенних маркерів (плацентарного фактора росту та розчинної fms-

подібної тирозинкінази-1) у сироватці крові вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією та при фізіологічному перебігу вагітності, доведено їх значимість в прогнозуванні розвитку затримки росту плода. Автором продемонстровано доцільність визначення рівня пульсаційного індексу маткових артерій з метою покращення діагностики і прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з гіпертензією. Запропоновано шляхи оптимізації медикаментозної профілактики на ранніх термінах вагітності з метою запобігання розвитку затримки росту плода у жінок високої групи ризику. Запропоновано новий спосіб прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі КНП Нікопольської ЦРЛ Дніпропетровської області, КНП Перегінської ЦРЛ Івано-Франківської області, КНП Знаменської ЦРЛ Кіровоградської області, КНП Якимівської ЦРЛ Запорізької області, КНП «Обласний перинатальний центр» м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та кафедри акушерства і гінекології Запорізької державної медичної академії післядипломної освіти.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, з них 4 статті, серед яких 2 статті – у фахових наукових виданнях України (1 - в журналі, що індексується у Web of Science Core Collection), 2 статті – у міжнародних періодичних виданнях держав, які входять до Європейського Союзу (Чехія, Польща), 11 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів, 2 роботи без співавторів.

Аналіз основного змісту опублікованих праць дає можливість зробити висновок, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації,

представлені до захисту, знайшли своє відображення в опублікованих роботах.

#### **7. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.**

Необхідно відзначити, що обсяг та структура дисертації повністю відповідають вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року №979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Дейніченко О.В. відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

#### **8. Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках друкованого тексту, одним томом, написана в класичному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 162 джерела (97 кирилицею та 65 латиною). Структурний склад роботи пропорційний. Робота ілюстрована 51 рисунками й 42 таблицями.

У вступі дисертант підкреслює актуальність проблеми і наявність численних невирішених питань, формулює мету і завдання дослідження, демонструє наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів.

Розділ 1. Детальний аналіз дисертаційної роботи встановив, що огляд літератури написаний змістовно, використано достатній об'єм вітчизняних та закордонних джерел. Автором представлені сучасні дані щодо причин та прогнозування виникнення затримки росту плода, особливості перебігу вагітності у жінок з артеріальною гіпертензією та ЗРП, відображено сучасний напрямок вивчення гормонального профілю та факторів ангиогенезу у вагітних з ЗРП, вивчено сучасні підходи до лікування ЗРП.

Розділ 2. В розділі «Матеріали та методи дослідження» автор детально характеризує обраний дизайн дослідження. Детально описані сучасні методи дослідження, лабораторні та інструментальні показники, що отримані в процесі спостереження.

Розділ 3. В розділі «Клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією (ретроспективний аналіз)» автор ретельно проаналізувала отримані дані щодо особливостей клінічного перебігу вагітності, пологів та раннього післяпологового і неонатального періодів у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією. Наведена клінічна характеристика досліджуваних груп, проаналізовані анамнестичні та стандартні клініко-інструментальні показники. Визначено, що чинниками ризику ЗРП у вагітних із ХАГ є перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст., діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст. та наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів.

Розділ 4. У четвертому розділі представлено дослідження вмісту маркерів ангиогенезу, гормонального профілю та особливості даних доплерометричного дослідження у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Автором визначено, що перебіг вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, відносно здорових вагітних, характеризується зрушенням балансу між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчить статистично достовірне зниження рівнів ПФР (9,1 пг/мл проти 33,6 пг/мл) в 3,7 разів, зростання рівнів sFlt-1 (1700,9 пг/мл проти 1413,7 пг/мл) та показника їх співвідношення sFlt-1/ПФР (184,5 од. проти 34,7 од.) в 5,3 разів. Таким чином, при оцінці показників ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, K), гормонального профілю (E, ПГ, ХГЛ) їх кореляційних показників (E/ПФР, ПГ/ПФР, ХГЛ/ПФР), а також показників доплерометрії (СДС, РІ, ПІ) не встановлено достовірної різниці між вагітними із ХАГ1 та ХАГ2.

Розділ 5. Наведена клініко-анамнестична характеристика проспективних груп дослідження, обґрунтована необхідність

медикаментозної профілактики, проведено аналіз ефективності впливу комплексної медикаментозної профілактики ЗРП у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Визначено, що призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяє зменшенню частоти виникнення передчасних пологів на 6 %, дистресу плода під час вагітності та пологів на 9,4 %, частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину до 9,3 %, частоти виникнення прееклампсії до 12%, частоти порушень матково-плацентарного та плодового кровообігу на 21,8 % та, відповідно, зменшенню частоти виникнення ЗРП у вагітних на 19,2 %.

Розділ 6. У даному розділі проаналізовано взаємозв'язки досліджуваних показників, визначено предиктори розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Встановлено прогностичне значення факторів ангиогенезу та показників доплерометрії в першому триместрі вагітності. За результатами дослідження встановлено, що у вагітних із ХАГ, в яких в подальшому буде визначатись ризик розвитку ЗРП на 11-12 тижнях гестації показники значень ПФР  $\leq 8,2$  пг/мл, sFlt-1  $\geq 1802,59$  нг/мл, рівень коефіцієнту К  $\geq 95,36$  од. Запропонована методика використання шкали комплексних прогностичних маркерів та застосування алгоритму тактики ведення вагітних з ХАГ забезпечують ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Основні результати викладені чітко і логічно, прийнятні для сприйняття, вдало і наочно проілюстровані рисунками. Виявлений ряд важливих у науковому і практичному плані фактів, що вирізняються певною новизною.

Розділ 7. У розділі «Аналіз і обговорення результатів дослідження» автор детально і послідовно аналізує отримані дані, співставляючи їх з результатами досліджень, описаних в літературі.

Виходячи з отриманих результатів, дисертант формулює висновки та практичні рекомендації, які повністю витікають із суті роботи і



узгоджуються з метою і завданнями дослідження. Список використаних літературних джерел містить достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів. Список оформлений коректно та відповідає вимогам ДАК України.

Роботу характеризує високий методичний рівень, використання інформативних діагностичних методик, сучасний рівень статистичного аналізу результатів дослідження. Матеріал у вигляді таблиць і графіків сприяє розумінню значущості змін аналізованих параметрів.

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому вірно обрані методологічні та методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Зауваження, що виникли при рецензуванні дисертаційної роботи: по тексту зустрічаються застарілі терміни, що не відповідають МКХ Х перегляду; дисертація дещо перевантажена рисунками та таблицями, що певним чином ускладнює сприйняття матеріалу.

Але ці вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

У якості дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Що покладено в основу класифікації порушень матково-плацентарного кровообігу за ступенями, на яку посилається автор у своїй роботі?
2. У чому, на Вашу думку, полягає позитивний ефект діосміну, який було включено до комплексу медикаментозної профілактики ЗРП у жінок з артеріальною гіпертензією?
3. Чи отримували жінки з ХАГ препарати ацетилсаліцилової кислоти з

12 тижнів вагітності у якості базової терапії?

**10. Висновок.** Дисертаційна робота Дейніченко Олени Валеріївни «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішено важливу наукову задачу – розроблено ефективний метод прогнозування та комплексної медикаментозної профілактики розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Таким чином, за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах дисертаційна робота Дейніченко О.В. відповідає вимогам, передбаченим п.п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року №979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

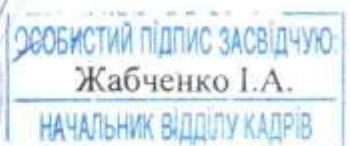
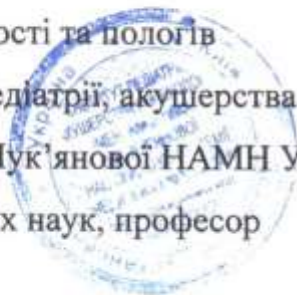
завідувач відділенням

патології вагітності та пологів

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології

ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

доктор медичних наук, професор



Ковальчук В.В.  
30.11.2020