

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології №1 ВНМУ імені М.І. Пирогова Конькова Дмитра Геннадійовича, на дисертаційну роботу асистента кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету Дейніченко Олени Валеріївни **«Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плоду у вагітних з артеріальною гіпертензією»**, представлену до публічного 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 обраної теми**

Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у запобіганні гестаційної патології, проблема оптимальної профілактики гіпертензивних розладів у вагітних жінок поки що далека від свого вирішення. Незважаючи на існування різноманітних схем прогнозування, ранньої доклінічної діагностики та профілактичної терапії затримки росту плоду материнська і неонатальна захворюваність при цьому не знижується. Відсутність рецесії перинатальної захворюваності та смертності при хронічній артеріальній гіпертензії (ХАГ) вказує на труднощі, що обумовлені поліетіологічними чинниками та певними патогенетичними механізмами вказаного ускладнення, а також недосконалістю використовуваних діагностичних методик й відсутністю адекватного моніторингу розвитку затримки росту плоду (ЗРП).

Провідне місце у патогенезі затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією насамперед належить функціональному стану плаценти, що є одним з головних факторів регуляції адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності та синтезу гравідопротекторних субстанцій. Синтез про- та антиангіогенних речовин плацентарного походження

(плацентарний фактор росту та розчинна fms-подібна тирозинкіназа) відіграє ключову роль у підтримці нормального функціонування вагітності та може бути незалежним предиктором розвитку преєклампсії. Саме тому вивчення ролі плацентарних маркерів ангіогенезу у патогенезі затримки росту плоду, у якості можливої системи предикативної індикації, на ранньому етапі розвитку вагітності, наразі є надзвичайно сучасним та актуальним і безумовно потребує подальших наукових досліджень.

Найважливішим аспектом даної проблеми є розробка цілеспрямованих заходів профілактики плацентарної дисфункції та розвитку затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною гіпертензією, що дозволяють знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, пологів та захворюваності новонароджених.

Вказаний напрямок досліджень сприяє вирішенню поставленої дисертанткою мети: вдосконалення діагностики та прогнозування розвитку затримки росту плоду і розробка комплексної патогенетично-обґрунтованої медикаментозної профілактики у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

## **2. Зв'язок роботи з науковими планами і темами**

Дисертаційне дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень» (№ державної реєстрації 0116U005347) кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, співвиконавцем значної частини якої є дисертантка.

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність високі, що підтверджується достатнім обсягом первинних джерел інформації на всіх етапах дослідження,

адекватною сучасною статистичною обробкою даних, що дозволило отримати результати високого ступеня вірогідності для розв'язання поставлених завдань та досягнення мети дослідження.

Дисертанткою вивчені та критично аналізуються відомі досягнення і теоретичні положення, що існують в сучасній літературі з питань патогенезу та профілактики затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією. Авторка досить коректно використовує відомі наукові методи обґрунтування отриманих результатів.

У дисертаційному дослідженні безпосередньо та в різних комбінаціях використано наступні методи наукового дослідження:

- системного підходу та системного аналізу — для проведення комплексного кількісного та якісного аналізу існуючого стану визначених предметів і системи, виокремлення проблемних питань та розробки шляхів оптимізації системи медичної допомоги вагітним жінкам із хронічною гіпертензією, що мали ризик розвитку затримки росту плоду;

- бібліо-семантичний - для аналізу вітчизняного та зарубіжного наукового досвіду стосовно впливу гіпертензивних розладів на перинатальні наслідки та шляхи їх можливої профілактичної медикаментозної корекції;

- соціологічний (анкетне опитування) - для вивчення впливу асоційованих чинників ризику на розвиток і перебіг вагітності у жінок із хронічною гіпертензією;

- медико-статистичний - для збору, обробки, аналізу та оцінки інформації, отриманої на різних етапах дослідження;

- моделювання - для розробки алгоритму медичної допомоги пацієнткам в залежності від чинників ризику розвитку затримки росту плоду та розробки моделі оптимізації профілактичної терапії;

- організаційного експерименту — для апробації основних елементів запропонованих нововведень та оцінки їх ефективності.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Дейніченко О.В. базуються на достатній кількості досліджень (проведено ретроспективний аналіз

117 історій пологів та амбулаторних карток жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, проспективно обстежено 88 жінок, які були згруповані в основну (вагітні із хронічною гіпертензією) та контрольну (практично здорові вагітні), є обґрунтованими, достовірними, впливають з вирішення поставлених завдань та проведених досліджень і не викликають сумнівів.

#### **4. Наукова новизна отриманих результатів дослідження**

Авторкою дисертаційної роботи «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плоду у вагітних з артеріальною гіпертензією» доведено наукову новизну отриманих результатів. Було виконано комплексне дослідження, присвячене вивченню ролі хронічної артеріальної гіпертензії у патогенезі затримки росту плоду.

У дисертаційній роботі визначено потенційні чинники що можуть бути асоційовані із розвитком затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною гіпертензією, за допомогою яких була розроблена персоналізована прогностична стратифікація ризиків виникнення затримки росту плоду.

Доповнено наукові дані про особливості клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.

Уточнені наукові дані про дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами, за допомогою порівнювального аналізу маркерів ангіогенезу плацентарного походження у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією.

Дістало подальшого розвитку вивчення зв'язку між рівнем ангіогених факторів та гормонального профілю у вагітних групи ризику по розвитку затримки росту плоду.

Висвітлено нові наукові дані про діагностичний алгоритм використання комплексних прогностичних маркерів, який забезпечив ефективне прогнозування розвитку затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією.

## **5. Практичне значення одержаних результатів.**

Дисертанткою Дейніченко О.В. були проведені дослідження, які довели доцільність диференційного підходу до моніторингу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією на основі вивчення катамнезу, достовірних змін маркерів ангиогенезу, доплерометричних показників маткових артерій ще й на доклінічному етапі розвитку затримки росту плоду та вимагають персоналізованого підходу до тактики спостереження та превентивного лікування. Була обґрунтована необхідність до системного підходу з подальшою розробкою диференційованої тактики ведення вагітних жінок із хронічною гіпертензією, які мали ризик розвитку затримки росту плоду. Було розроблено та адаптовано для практичного використання алгоритм обстеження вагітних жінок із урахуванням патогенетичної ролі хронічної гіпертензії. Обґрунтована комплексна профілактика затримки росту плоду дозволила поліпшити не тільки результати вагітності та перинатальні показники, але й попередити випадки перинатальних втрат. Запропоновані заходи системи предикторної індикації та медикаментозної профілактики були впроваджені в роботу 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» ЗОР, КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя, а також у 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**

Отримані результати відображені Дейніченко Оленою Валеріївною у 15 наукових роботах, з них 4 статті, серед яких 2 статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України (1 – у виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science), 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.

### **7. Оцінка структури та змісту роботи, її завершеність та рекомендації**

Дисертаційна робота «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плоду у вагітних з артеріальною гіпертензією» викладена на 183 сторінках комп'ютерного друку українською мовою. Робота складається із вступу, семи розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (161 найменування, із них кирилицею - 98, латиною - 63, власних публікацій дисертантки - 15), ілюстрована 42 таблицями, 51 рисунком, 3 додатками.

У вступі авторка розкриває суть дисертаційного дослідження, його актуальність, чітко сформульовані мета та завдання, наукова новизна дослідження, практичне значення отриманих результатів, задекларовано особистий внесок здобувачки.

З урахуванням об'єкту і предмету дослідження для досягнення його мети, дисертантка сформулювала 6 завдань, що й обумовили структуру роботи та надали можливість дійти системних висновків при визначенні результатів та обґрунтуванні низки нових положень, які мають важливе значення для науки і клінічної практики.

*Зауваження: в обґрунтуванні вибору теми дослідження та назві дисертаційної роботи вказана артеріальна гіпертензія, а у меті та завданнях – хронічна артеріальна гіпертензія.*

У розділі 1 (літературному огляді) автором представлені сучасні погляди на етіологію й патогенез затримки росту плоду, проблему своєчасної діагностики, що засновані на глибокому аналізі вітчизняних і зарубіжних джерел. Висвітлено роль гіпертензивних розладів під час вагітності. Проаналізовані перспективи оптимальної превентивної діагностики та медикаментозної профілактики затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією.

Огляд літератури складений логічно, містить інформацію, необхідну для оцінки стану питань що вивчаються та підводить до необхідності проведення даного дослідження.

*Зауваження: на думку рецензента недостатньо обґрунтований вибір терапії для профілактики затримки росту плоду (3 стор.). Оскільки за механізмом дії препарати відносяться до: аргінін - зменшує порушену проникність та тромборезистентність судин, попереджає гіперкоагуляцію, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів (ендотелін, ангіотензин, тромбоксан), що спричиняють генералізований вазоспазм, проте у плацентарних судинах немає ендотеліального шару; діосмін - венотонізуючий та венопротекторний засіб, поліпшує лімфатичний дренаж; хофітол - фітопрепарат з жовчогінним та діуретичним ефектом; вітамін С - профілактика і лікування дефіциту вітаміну С. У показах не зазначено їх використання під час вагітності, особливо I триместру.*

*Відсутнє резюме наприкінці розділу.*

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» проведена клінічна характеристика обстежуваних жінок за групами, які були розподілені відповідно до завдань дослідження. Групи пацієток сформовані таким чином, що проведення порівняльної оцінки критеріїв діагностики стає достеменно ясным завданням для дослідника і зрозумілим для рецензента. Чітко прописані умови дослідження, принципи ведення вагітних, запропоновані діагностичні та профілактичні заходи. Сформульовані критерії зарахування та відрахування вагітних пацієток в основну та контрольну групи відповідають міжнародним стандартам до проведення клінічних досліджень, що не залишає сумнівів у достовірності отриманих результатів. Наведено повний та точний опис застосованих у роботі методів, використаних інструментів та реагентів.

*Зауваження: на думку рецензента потрібно було вказати яку саме схему лікування/профілактика використовували у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.*

*Не вказана градація порушень матково-плацентарного кровообігу.*

*Доцільно було вказати методики доплерометричного дослідження пупкової та середньо-мозкової артерій.*

*Також доцільно вказати розрахунок відношення шансів та стандартної похибки у методах статистичної обробки результатів дослідження.*

У третьому розділі представлено результати ретроспективного дослідження базових показників клінічного та лабораторно-інструментального обстеження вагітних. Розділ має три підрозділи, які демонструють результати клінічної характеристики вагітних жінок із хронічною гіпертензією з та без затримкою росту плоду. На мій погляд структуру супутніх захворювань повинно бути прописано більш детально. Авторкою було встановлено що при наявності двох чинників ризику (перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм.рт.ст. та діастолічного понад  $> 90$  мм.рт.ст., наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів) найбільш ймовірно буде розвиватись ЗРП. Призначення стандартних режимів лікування не впливало на появу ЗРП. Наявність ЗРП у жінок з ХАГ достовірно сприяло зростанню частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину. Разом з тим, попри те, що отримані в розділі докази про чинники ризику ґрунтуються на методично правильних підходах, а саме оцінці показників відношення шансів, авторка чомусь у висновках (як і в анотації до роботи та у висновках) наводить не їх довірчий інтервал та вірогідність, а частоти окремих чинників у групах порівняння.

*Зауваження: на думку рецензента некоректно відносити прееклампсію до супутніх захворювань, оскільки це є суто тестаційною патологією.*

*Незрозумілі результати наведені у таблиці 3.3 стосовно рівней артеріального тиску у групах пацієнток.*

*Достатньо невеликий об'єм 2 підрозділу (1 стор.) не повністю дозволяє здійснити повноцінний аналіз.*

У четвертому розділі дисертантом представлені результати дослідження методик визначення плацентарно-залежного статусу ангиогенезу та результатів доплерометричних досліджень у системі «мати-плацента-плід». Авторкою було



встановлено, що перебіг вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією характеризувався дисбалансом між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчило зростання співвідношення sFlt-1/ПФР в 5,3 разів. Достатньо цікавим виявився висновок дисертантки стосовно відсутності змін у показниках гормонального профілю (естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін) у вагітних жінок із хронічною гіпертензією. З клінічної точки зору цей висновок важливий для попередження лабораторної поліпрагмазії. У вагітних із ХАГ (І група) не було встановлено достовірних змін ( $p > 0,05$ ) у показниках доплерометрії маткових артерій, а саме при оцінці систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та індексу резистентності (ІР), проте визначалося достовірне підвищення значення пульсаційного індексу у досліджуваних судинах. Розділ написаний грамотно, добре проілюстрований із використанням сучасних технологій дизайну наукових робіт.

*Зауважень по розділу немає.*

У п'ятому розділі дисертаційної роботи «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плоду у вагітних з артеріальною гіпертензією» проведена оцінка клінічної ефективності патогенетично-зумовленої профілактичної терапії для запобігання затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною гіпертензією. Розділ складається з 5 підрозділів. Авторкою було доведено що призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяло достовірному зменшенню випадків ЗРП та малого для гестаційного віку плоду. За результатами дослідження призначення комплексної медикаментозної профілактики також призводило до зниження показників доплерометрії маткових та пупкової артерії на 26-28 тижнях та зниженню показників доплерометрії маткових, пупочної та середньо-мозкової артерій на 32-34 тижнях вагітності.

*Зауваження: на думку рецензента дисертантом приділено недостатньо уваги стосовно дії профілактичної терапії на перинатальні наслідки (термін пологів, тривалість пологів, ускладнення під час пологів, стан новонародженого).*

*Авторкою не повністю враховано гестаційно-залежні зміни доплерометричних показників (відсутня група жінок із фізіологічним перебігом вагітності).*

*Дисертанткою не наведені побічні дії препаратів, якщо такі мали місце.*

*Розділ перенасичений таблицями та рисунками (важко читати).*

Шостий розділ присвячений прогнозуванню затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією. За результатами дослідження п. Дейніченко О. В. було встановлено, що у вагітних із ХАГ із ризиком розвитку ЗРП, на 11-12 тижнях гестації визначалося достовірне зменшення сироваткових показників плацентарного фактору росту та аналогічне підвищення розчинної форми тирозинкінази. Також авторкою було зазначено, що у вагітних із ХАГ 1 або 2 ступеня при симетричному перевищенні пульсаційного індексу у маткових артеріях на 11-12 тижнях вагітності існував ризик розвитку затримки росту плоду.

Окремої уваги заслуговують результати впровадження запропонованих інновацій у вигляді клінічних прикладів.

*Зауваження: на думку рецензента відзначається деякий дубляж результатів із інших розділів.*

*Алгоритм прогнозування розвитку ЗРП який пропонує дисертантка буде важко використовувати у клінічній практиці, особливо на II рівні надання перинатальної допомоги.*

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» проведено докладний та чіткий аналіз отриманих результатів у зіставленні з даними літератури, що дозволило дисертантці сформулювати 6 наукових висновків. Висновки відображають основні розділи роботи, будучи закономірним підсумком клініко-лабораторного дослідження. Вони логічно обґрунтовані, відповідають меті та завданням наукової роботи, мають вагомe науково-теоретичне та практичне значення. Три практичні рекомендації чіткі, базуються на проведених наукових дослідженнях, випливають із результатів роботи та логічно завершують її.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5 років, оформлено згідно з вимогами та подано у алфавітному порядку.

*Зауваження: на думку рецензента у цьому розділі доцільно було б порівняти отримані авторкою результати із аналогічними даними доказової медицини більш широко.*

*Список використаних джерел представлений із використанням різних стилів оформлення списку наукових публікацій.*

Текст дисертації викладений українською літературною мовою, хоча й зустрічаються окремі русизми, невдалі стилістичні вирази, а також назва деяких термінів, які внесені до переліку умовних скорочень. Під час ознайомлення з текстом дисертації плагіату не виявлено.

**Зазначені неточності та редакційні огріхи в оформленні рукопису дисертаційної роботи не знижують наукової цінності, практичного й теоретичного значення новизни отриманих результатів й вагомості висновків дисертації. Висловлені в ході опоненції зауваження не мають принципового значення та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.**

Також у плані наукової дискусії виникли ще деякі питання, які потребують уточнення:

1. Який на Вашу думку головний механізм виникнення затримки росту плоду при хронічній артеріальній гіпертензії?

2. Поясніть градацію порушень матково-плацентарного кровообігу за результатами УЗД?

3. Яким чином алгоритм прогнозування розвитку ЗРП буде використовуватися у клінічній практиці?

4. Будь ласка обґрунтуйте призначення препаратів для комплексної профілактики затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною гіпертензією?

5. Чи була відмічена Вами поява побічних ефектів або ускладнень на фоні прийому медикаментозних препаратів, якщо вони були, то які?

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

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. Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина».

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Дейніченко Олени Валеріївни «Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією» (науковий керівник Круть Юрій Якович, доктор медичних наук, професор) виконана на достатньому клінічному матеріалі є самостійним, комплексним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення актуального науково-практичного завдання - вдосконалення діагностичного протоколу, розробка методу прогнозування та вибору методів профілактики розвитку затримки росту плоду у вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією.

Дисертаційна робота за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження та їх практичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам, що передбачені 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» (спеціалізація «Акушерство і гінекологія»), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

**Офіційний опонент**

д.мед.н., професор,  
кафедри акушерства, гінекології №1  
ВНМУ імені М.І. Пирогова,



Д.Г. Коньков



Місце Конькова Д.Г.  
завідувач Вчений секретар Вінницького  
національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
О.А. Серебреннікова  
« 04 » 12 20 20 р.