

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
ст. наук. співроб. Литвак Олени Олегівни
на дисертаційну роботу Суліменко Ольги Миколаївни
«Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності
після допоміжних репродуктивних технологій»,
поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.122
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: професор, доктор медичних наук, професор
кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика Романенко Тамара Григорівна.

Актуальність обраної теми дисертації

За даними АСОГ виявлено, що ДРТ асоціювалися з підвищеним ризиком прееклампсії (OR 2,7), а застосування ДРТ, в свою чергу, збільшує частоту багатоплідних вагітностей, що має велике соціальне, економічне та фізіологічне значення. Багатоплідні вагітності зумовлюють підвищений ризик виникнення перинатальних ускладнень порівняно з одноплідними.

Доведено, що лікування ПЕ та її ускладнень на сьогоднішній день є малоефективним, тому основними резервами зниження материнської і перинатальної смертності вважаються доклінічна діагностика, прогноз і профілактика цієї патології. Численні роботи останніх років присвячено пошукові маркерів для прогнозування прееклампсії. У той же час, необхідно відзначити, що на даному етапі іде активний пошук універсального тесту для визначення ступені ризику розвитку даного ускладнення при вагітності з виділенням молекулярно-генетичних маркерів. Неодноразово показано, що ангиогенез в формуванні плацентарно-васкулярної системи є ключовим процесом. Ангіогенні фактори і їх рецептори - важливі регулятори розвитку судинної системи плаценти. Зниження рівня PIGF або співвідношення sFLT-1/PIGF протягом вагітності розглядається як прогностичний показник розвитку ПЕ.

Таким чином, розробка алгоритму прогнозування ПЕ при багатоплідній вагітності є запорукою успішної профілактики даного ускладнення вагітності в цій групі пацієнток, оскільки рання діагностика ПЕ на доклінічному етапі може потенційно покращити перинатальні наслідки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: "Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій" 0120U100096 номер державної реєстрації, термін виконання 2019-2023 роки, а автор є її виконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертанткою Суліменко Ольги Миколаївни проведено порівняльний ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у пацієнток з одноплідною вагітністю та багатоплідною вагітністю після ДРТ та виявленні найбільш значимі фактори ризику розвитку прееклампсії при БВ.

Проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки, визначені особливості плацентації та морфологічної структури послідів у жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ. Вивчено ускладнення вагітності та пологів, визначені їх можливі причини виникнення та шляхи профілактики.

Автором вперше проведено пошук, обґрунтування та вивчення предикторів (про- і антиангіогенних факторів, діагностичних маркерів розвитку прееклампсії) при багатоплідній вагітності, що настала внаслідок ДРТ.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для групи пацієнток з багатоплідною вагітністю після ДРТ та довести його клінічну ефективність.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження дозволяють розширити наявні дані про патогенез прееклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ, що дозволило розробити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для профілактики та ранньої діагностики ПЕ в цій групі вагітних.

Практичне значення результатів дослідження.

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомим є підтвердження, що жінки з багатоплідною вагітністю після ДРТ належать до групи високого ризику щодо розвитку прееклампсії. Виявлені та оцінені прогностичні фактори ризику виникнення ускладнень, визначено особливості ведення вагітності та пологів в цій групі пацієнток.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику комплекс прогностичних та профілактичних заходів, спрямований на зниження частоти та тяжкості розвитку прееклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування авторкою адекватних та сучасних методів досліджень: клінічних, лабораторних, ехографічних, доплерометричних, морфологічних та статистичних. Основні положення роботи, що сформульовано авторкою дисертації, викладено на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень. Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Інформаційну базу дослідження було сформовано з 277 джерел наукової літератури, з яких більшість – англійськомовні. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна. Результати власних досліджень, отримані авторкою на репрезентативній вибірці, статистично адекватно оброблено та проаналізовано з використанням відповідних сучасних методів системного підходу. В процесі дослідження було проведено аналіз медичної документації 150 історій вагітності та пологів (75 вагітних жінок з одноплідною вагітністю після ДРТ та 75 вагітних жінок з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій) та обстежено 35 вагітних двійнею, яким запропоновано роз-

роблений алгоритм спостереження та профілактики ПЕ, та 27 вагітних, яким проводилось спостереження та профілактика прееклампсії згідно відповідного наказу МОЗ України. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica та MicrosoftOfficeExcel та включала адекватні методи математично-статистичного аналізу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження
щодо оформлення.

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовою і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація викладена на 161 сторінці друкованого тексту формату А4, з яких 123 сторінок займає основний текст.

У вступі авторкою аргументована актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету та 6 завдань дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перераховано адекватно використані наукові методи, відображено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, а також наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та солідний особистий внесок, публікації.

Авторкою представлено сучасний, методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм даного розділу є достатній, текст структурований, читається легко і з цікавістю. Більшість посилань складають роботи останніх п'ять років.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи досліджень» – представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів і методи дослідження, містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організо-

вані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений порівняльному ретроспективному аналізу перебігу вагітності та пологів у пацієнок з одноплідною вагітністю та багатоплідною вагітністю після ДРТ. Автором показано, що БВ є високим фактором ризику розвитку: гестаційної анемії, прееклампсії, плацентарної дисфункції, ранньої затримки розвитку плода та дистресу плоду при вагітності та в пологах. Найбільш значимими факторами ризику розвитку прееклампсії при БВ після ДРТ є наявність первинного безпліддя, достовірно більша частота цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ($p < 0,05$). Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності та завершується резюме.

Четвертий розділ присвячений маркерам ангиогенезу та їх ролі в прогнозуванні прееклампсії при багатоплідній вагітності. Результати дослідження цього розділу показали що в ході аналізу груп спостереження відмічено наростання проангиогенного біомаркеру PlGF до 28 тижнів, в терміні 26-28 тижнів, в основній групі було відзначено зниження рівня PlGF нижче 100 пг/мл у 4 жінок; в терміні 32-34 тижні було отримано результати PlGF нижче рівня 100 пг/мл у 17,1% жінок III групи проти 25,9% жінок IV групи; в терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1/PlGF вище рівня 38 у 14,3% жінок III групи проти 25,9% жінок IV групи, $p < 0,01$.

Основним розділом роботи є п'ятий розділ, присвячений прогнозуванню та профілактиці прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. В цьому розділі надається клінічна характеристика обстежених вагітних, показані результати акушерських та перинатальних наслідків розродження у обстежених вагітних та представлені особливості морфологічної структури плацент у обстежених жінок. Аналіз діагностичної цінності обраних маркерів прогнозу виникнення та розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у групах жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок ДРТ та оцінка їх клінічної значимості

показав, що в III групі відмічалась достовірно менша частота ускладнень: встановлено 2 випадки помірної преєклампсії в 32 та 33 тижні вагітності з результатами PLGF – 63,2 та 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF – 51,7 та 66,3 тоді, як в IV групі встановлено 4 випадки преєклампсії. В обох групах, результати PLGF та sFlt-1/PLGF та їх динаміка, під час вагітності, показали свій діагностичний потенціал.

Розроблений та впроваджений комплекс діагностично-профілактичних заходів довів свою клінічну ефективність: в III групі дослідження достовірно менша частота виникнення преєклампсії, передчасних пологів, гестаційної анемії, плацентарної дисфункції, затримки росту плода, дистресу плода.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків.

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, дисертантка коротко виклала основні отримані результати, подала їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявила в процесі дослідження автор, та порівняння власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками цієї проблеми. Отже, на сторінках даного розділу, дисертантка веде заочну дискусію з іншими дослідниками, вміло полемізує, порівнюючи свої результати з раніше опублікованими даними.

Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано чітко, послідовно та зрозуміло, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Чи було вами помічено виражену відмінність в показниках біомаркерівангіогенезу у вагітних з екстрагенітальною патологією проти жінок з відсутністю такої?

2. Чи були випадки прееклампсії, затримки росту плода чи дисфункції плаценти при нормальних показниках біомаркерівангіогенезу?

3. У вашому дослідженні були випадки тяжкої прееклампсії, які проявилися вже на тлі наявної артеріальної гіпертензії, та які показники біомаркерів у даної категорії пацієток?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 10 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, а також тези доповіді на фаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю. а також тези доповіді на фаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю.

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на XV Міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (9-10 жовтня 2020 р., Чернівці), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (8-9 квітня 2021 р., Київ), 27th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (2021 September 2-4, Athens, Greece), фаховому онлайн семінарі «Прееклампсія від А до Я» (24 вересня 2021 р., Київ), XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (11-12 листопада 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ).

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів,
що виносяться на захист.

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником. Авторка самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження. Суліменко О.М. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені авторкою самостійно.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, авторці належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорено та узагальнено наукові положення дисертації, оформлено висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної
добросовісності (академічного плагіату, самоплагіату,
фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Суліменко Ольги Миколаївни на тему «Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи StrikePlagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Суліменко О.М. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, комплексне обстеження та прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій впроваджено у практичну роботу МЦ ТОВ «Лелека».

Результати наукового дослідження, комплексного клініко-лабораторного обстеження та прогнозуванню та профілактики прееклампсії при БВ після програм допоміжних репродуктивних технологій, включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології № 1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Суліменко О.М. на тему «Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Суліменко Ольги Миколаївни на тему «Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – зниження частоти та тяжкості прееклампсії, перинатальних та акушерських ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностично-профілактичних заходів.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Суліменко О.М. «Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 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 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Суліменко Ольга Миколаївна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник
наукового відділу малоінвазивної хірургії
ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини» ДУС
доктор медичних наук, ст. наук. співроб.

О. О. Литвак

