

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента доктора медичних наук,
професора **Карлової Олени Олександрівни**
на дисертаційну роботу
Пилипенко Анастасії Володимирівни
«Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які
перенесли COVID-19»,
поданої в разову спеціалізовану раду
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 «Внутрішні хвороби»)

Наукові керівники: академік НАМН України, доктор медичних наук,
професор Камінський В'ячеслав Володимирович; член-корр. НАМН
України, доктор медичних наук, професор Медведь Володимир Ісаакович.

Актуальність обраної теми дисертації

Гіпертензія є найпоширенішим медичним розладом, що виникає під час вагітності, ускладнюючи від 5% до 10% усіх вагітностей. Вона також є основною причиною материнської смертності в індустріально розвинутих країнах, і її поширеність зростає.

Повідомлялося про підвищену частоту гіпертензивних розладів вагітності серед вагітних жінок, інфікованих важким гострим респіраторним синдромом, коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), збудником коронавірусної хвороби-19 (COVID-19). Хоча це переважно респіраторна інфекція, позалегеневі прояви COVID-19 імітують прояви прееклампсії. Крім того, ці два стани мають спільні фактори ризику та патологічні механізми, що перешкоджає здатності зрозуміти взаємодію між ними. Поточна література на цю тему є суперечливою, і оскільки клінічні та лабораторні результати

збігаються, гіпертензивні розлади у вагітних можуть бути завищеним результатом у вагітних жінок з COVID-19.

На підставі визначеної актуальності було сформульовано мету, завдання та методи дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика: «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», номер держреєстрації – 0121U114111, термін виконання 2021-2025 рр., а автор є її виконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше здійснено аналіз прогностичної цінності предикторів розвитку плацентарної дисфункції з урахуванням перенесеної хвороби COVID-19. Визначено зміни основних показників загального аналізу крові, як прогностичних маркерів розвитку прееклампсії на ранніх термінах вагітності. Представлено нові відомості про частоту виникнення гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19, з урахуванням їх вакцинального статусу. Підтверджено, що рівень співвідношення sFlt-1:PlGF є значущим прогностичним показником тривалості часу до пологів.

Теоретичне значення результатів дослідження

Проведене дослідження обґрунтувало необхідність та доцільність оцінки співвідношення sFlt-1:PlGF у вагітних жінок для прогнозування таких форм плацентарної дисфункції, як прееклампсія та затримка росту плода. Встановлено вплив інфекційного статусу та вакцинації від COVID-19 на

перебіг вагітності. Проаналізовано зміни ключових гематологічних показників у першому триместрі та їх розрахункових індексів протягом вагітності, що можуть слугувати додатковими ранніми прогностичними маркерами розвитку прееклампсії.

Практичне значення результатів дослідження

Розроблені чіткі рекомендації визначення співвідношення sFlt-1:PlGF на різних термінах гестації. Доведено кореляційний зв'язок показника співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів, що дозволяє своєчасно скерувати вагітну жінку до акушерського стаціонару та мінімізувати розвиток материнських та перинатальних ускладнень. Запропоновано прогностично-розрахункову модель ризику прееклампсії, що особливо має прогностичне значення у I триместрі і тим самим дозволяє розробити подальшу тактику профілактичних заходів щодо розвитку гіпертензивних розладів та більш ретельного нагляду за такими жінками.

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

Аспірантка Пилипенко А.В. особисто провела дослідження. Дослідження проведені на базі багатопрофільного медичного центру надання акушерсько-гінекологічної допомоги за період з 2020-2022рр. Проведено комбіноване когортне дослідження (проспективно-ретроспективне). Вивчено перебіг та завершення вагітності у 199 жінок: 21 з них спостерігалась до березня 2020 року, а 178 — в період пандемії COVID-19 з березня 2020 по січень 2022 року. Зі 178 вагітних 125 (70,2 %) переохворіли на COVID-19 і стали основною групою, 53 жінки (29,8 %) не захворіли на коронавірусну хворобу. На першому етапі дослідження проведено порівняння результатів співвідношення sFlt-1:PlGF на різних термінах вагітності із розвитком гіпертензивних розладів та затримкою росту плода, також визначено кількість

днів від проведеного дослідження до пологів. На другому етапі розглянуто перебіг та результат вагітності у період пандемії COVID-19. Оцінено розвиток гіпертензивних розладів у цих жінок залежно від їх вакцинального статусу проти COVID-19. На третьому етапі проведено оцінку змін гематологічних показників та розрахункових гематологічних індексів з метою встановлення інформативних показників та їх кількісного значення для прогнозування розвитку прееклампсії.

Достовірність отриманих аспіранткою Пилипенко А.В. результатів підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних. Для статистичного оброблення даних перевіряли розподіл показників на відповідність нормальному закону. Використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica та Microsoft Office Excel.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

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

Дисертація викладена на 159 сторінках друкованого тексту формату А4.

У вступі пояснено актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету та завдання дослідження відповідно до предмету та об'єкту дослідження, відображено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації

результатів дисертаційного дослідження та вагомий особистий внесок здобувача, 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 достатнім, текст структурований, легко сприймається, зрозуміло та цікаво. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи досліджень» – представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів та методи дослідження. Розділ містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений предиктивному маркеру плацентарної дисфункції - співвідношенню sFlt-1:PlGF.

Він дозволив виявити, що вимірювання співвідношення sFlt-1:PlGF для прогнозування або підтвердження затримки росту плода та прогнозування розвитку прееклампсії до 34 тижня вагітності є клінічно обґрунтованим та інформативним. Між співвідношенням sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності та завершується резюме.

Четвертий розділ присвячений впливу COVID-19 на розвиток гіпертензивних розладів у вагітних. Було встановлено, що ризик розвитку прееклампсії у жінок, які перенесли COVID-19 статистично значуще менше у порівнянні з жінками, які не мали даної хвороби. Вакцинальний статус також мав протективний ефект в контексті розвитку гіпертензивних розладів у вагітних жінок, які перехворіли на COVID-19.

П'ятий розділ, присвячений вивченню прогностичній цінності основних гематологічних показників. Було встановлено, що рівні лейкоцитів та ШОЕ, вищі за референтні значення лабораторії, де виконувалось обстеження, у першому триместрі, у жінок, у яких у подальшому розвинулась преєклампсія. Ці результати дають можливість розглядати дані показники, як додаткові прогностичні маркери розвитку преєклампсії та проводити ретельний нагляд за вагітними жінками у подальшому і своєчасно застосувати профілактичні заходи.

Розрахунки гематологічних індексів показали наступне: медіана індексу алергізації та індексу адаптації в основній групі знижується у II триместрі і зростає на у III триместрі. Зростання індексу алергізації та індексу адаптації у III триместрі більше ніж на 8 % включно може бути предиктором розвитку ПЕ.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Дослідження відображено у достатній кількості інформативних таблиць та рисунків. У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, аспірантка коротко виклала основні отримані результати, подала їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявила в процесі дослідження аспірантка, 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, 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.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникло запитання для дискусії:

1. Який можливий взаємозв'язок, на Вашу думку, впливу вакцинального статусу щодо COVID-19 на розвиток гіпертензивних розладів у вагітних?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 4 друковані роботи, з яких 3 – статті у фахових журналах, 1 – тези.

Матеріали дисертації достатньо оприлюднені та апробовані у виступах на наукових конференціях міжнародного та вітчизняного рівня.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів,

що виносяться на захист

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертанткою спільно з науковими керівниками. Авторка самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Пилипенко А.В. 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.

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 науковими

керівниками обговорено та узагальнено наукові положення дисертації, оформлено висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (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 Пилипенко Анастасії Володимирівни на тему «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Пилипенко А.В. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Для виявлення вагітних групи високого ризику з розвитку прееклампсії доцільно у ранні терміни вагітності додатково оцінювати кількість лейкоцитів периферичної крові, ШОЕ, індекси адаптації, алергізації та запалення. Це допоможе здійснювати ретельний нагляд за виявленими жінками від ранніх термінів на догоспітальному етапі і проводити цілеспрямовані профілактичні заходи, полегшить ранню діагностику плацентарної дисфункції, дозволить попередити тяжкі форми прееклампсії, покращити материнські та перинатальні наслідки. Використання прогностично-розрахункової моделі, яку доцільно застосовувати для віднесення пацієнтки до групи високого розвитку прееклампсії. Наявність в анамнезі жінки перенесеного COVID-19 або щеплення проти COVID-19 слід розглядати як чинник, що зменшує ризик гіпертензивних розладів під час вагітності. Значення співвідношення sFlt-1/PlGF > 38 у терміні до 34 тижнів

та >110 у терміні після 34 тижнів свідчать про суттєве зменшення кількості днів до розродження вагітної, подальше спостереження слід проводити в умовах стаціонару.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Пилипенко А.В. на тему «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», відповідає паспорту наукової спеціальності «Внутрішні хвороби». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертаційна робота Пилипенко Анастасії Володимирівни на тему «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яке припускає наявність імунної складової у розвитку прееклампсії та дає підстави для проведення подальших поглиблених досліджень з метою виявлення чітких механізмів, що дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів щодо розвитку даного ускладнення.

Згідно 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 Пилипенко А.В. «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», 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 Пилипенко А.В. повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»).

Офіційний рецензент:

Професор кафедри акушерства, гінекології
і репродуктології НУОЗ України
імені П.Л.Шупика
доктор медичних наук

Олена КАРЛОВА

