

ВІДГУК

опонента, на дисертаційну роботу «ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ У ВАГІТНИХ, ЯКІ ПЕРЕПЕНСЛИ COVID-19» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.216 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика Міністерства охорони здоров'я України, що створена відповідно до наказу Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика №3 від 19.03.2025 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Актуальність обраної теми

В умовах війни за існування України боротьба за кожне життя набуває критичного значення. Репродуктивні втрати та віддалені наслідки акушерських ускладнень є загрозою майбутньому відновленню населення країни, основи попередження яких лежать в площині сьогодення. Одним з таких провідних ускладнень перебігу вагітності є артеріальна гіпертензія, яка може бути як первинною, так і асоційованою з вагітністю. Від 5% до 10% всіх вагітностей в світі є ускладненими гіпертензивними розладами. Ризик недостатнього росту плода на тлі гіпертензивних розладів зростає до 25%, передчасного розродження – до 27%, внутрішньоутробної загибелі плода - до 4%. Сучасні погляди на патогенез гестаційної гіпертензії мають в основі явище системної ендотеліальної дисфункції, дисбаланс між проангіогенними та антиангіогенними білками зокрема.

Іншим чинником ураження ендотелію протягом останніх років було визнано вірус SARS-CoV-2. Подібно до прееклампсії, імунна реакція, спричинена цим вірусом, супроводжується змінами в ренін-ангіотензиновій системі, які відповідають за тромбозапальний стан. Як COVID-19, так і гестайційна гіпертензія можуть мати перебіг від легкого до важкого. Обом

станам притаманні спільні фактори ризику, серед яких ожиріння відіграє провідну роль. На клінічному рівні є повідомлення про підвищену частоту та більш тяжкий перебіг прееклампсії у вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2. Можливі причини цього полягають у порушенні продукції регуляторів функції ендотелію, що призводить до окиснювального стресу та запалення з розвитком ендотеліальної дисфункції та підвищеної судинозвужувальній активності.

Таким чином, питання прогнозування та попередження гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19, що їх розглянуто в дисертації Пилипенко А.С., є актуальними

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) 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.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертацію побудовано за традиційним принципом, вона складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики груп дослідження та застосованих методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (містить 222 джерела латиною та кирилицею), 4 додатків. Дисертаційна робота представляє собою машинопис, викладений на 159 сторінках, відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Звертає на себе увагу доступний до сприйняття, логічний

та послідовний стиль викладення матеріалів дисертації, грамотна українська мова, наявна довідка про повне дотримання вимог доброчесності. Дисертацію ілюстровано 17 таблицями та 6 рисунками, зміст яких містить отримані в процесі дослідження результати.

Дисертація містить розширені анотації державною та англійською мовами, список публікацій за результатами дослідження, вступ, де обґрунтовано актуальність обраної теми та вказано зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри. Дисертантом точно та методологічно грамотно сформульовано мету дослідження, для досягнення якої поставлено чіткі задачі. У вступі сформульовано наукову новизну дослідження та значення для практичної системи охорони здоров'я, окреслено особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об'єм і структура дисертації.

РОЗДІЛ 1 традиційно представлено оглядом сучасних публікацій, присвячених темі дослідження. Так, перший підрозділ містить дані про епідеміологію гіпертензивних станів при вагітності в цілому, та зміну їх в умовах пандемії COVID-19. Другий підрозділ присвячено патогенетичному та клінічному значенню співвідношення про- та антиангіогенних факторів при прееклампсії, клітинним та гуморальним прогностичним чинникам. Третій підрозділ присвячено дискусії в публікаціях щодо причин можливого посилення перенесеною вірусною інфекцією перебігу прееклампсії – як з точки зору запальних змін, аутоімунного походження зокрема, так і співвідношення судинних регуляторних факторів. Четвертий підрозділ присвячено впливу на розвиток гестаційної гіпертензії виконаної вакцинації проти COVID.

Розділ логічно побудовано та структуровано, висвітлює усі сучасні світові тенденції стосовно патогенезу гестаційної гіпертензії та прееклампсії, їх негативного впливу на перинатальні наслідки.

РОЗДІЛ 2 містить детальну інформацію про дизайн дослідження - критерії включення пацієнток до дослідження, принципи поділу їх на групи та підгрупи. Детально описано всі використані методи дослідження, критерії встановлення діагнозів (ожиріння, гестаційна гіпертензія, прееклампсія тощо) з посиланнями на актуальні нормативні документи. Наведено методику ультразвукової оцінки стану плода та плацентарного кровообігу, лабораторних обстежень, зокрема - визначення sFlt-1 та PlGF, а також їх співвідношення. Важливою частиною розділу є детальний опис методів статистичного аналізу.

РОЗДІЛ 3 містить результати аналізу прогностичної цінності співвідношення sFlt-1/ PlGF, визначеного в різні гестаційні терміни, для розвитку гестаційної гіпертензії, затримки росту плода та їх поєднання. Крім того, проведено порівняння перинатальних наслідків та способу розродження в групах з різними значеннями співвідношення. Вагомим результатом цієї частини дослідження є оцінка доцільності динамічного вивчення співвідношення з прогресуванням вагітності та прогностичного значення його коливань. Розділ завершується окресленими рекомендаціями щодо трактування результатів цього обстеження в різні гестаційні терміни та алгоритму профілактичних заходів.

РОЗДІЛ 4 присвячено впливу COVID-19 на розвиток гіпертензивних розладів при вагітності. Крім оцінки загального ризику розвитку прееклампсії, оцінено варіанти її розвитку, а також взаємодії з вірусом інших факторів ризику гіпертензивних розладів. Значна частина цього розділу є присвяченою впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг вагітності в цілому та розвиток гіпертензивних ускладнень зокрема.

РОЗДІЛ 5 присвячено результатам вивчення рівнів основних інтегральних гематологічних показників та їх розрахункових індексів у вагітних з преєклампсією та коронавірусною хворобою під час вагітності. Вивчення даних гематологічних показників та динаміки їх змін під час вагітності є перспективним напрямком, оскільки потенційно може бути доклінічним та прогностичним маркером розвитку преєклампсії, що надасть змогу своєчасно проводити профілактичні заходи щодо запобігання даного ускладнення. Обговорено динаміку індексів запалення, адаптації, алергізації та імунореактивності в прогресуванні нормальної вагітності, вагітності на тлі преєклампсії та перенесеної інфекції COVID-19.

РОЗДІЛ 6 є аналізом та викладенням узагальнених результатів власних досліджень, зокрема – Несподіваного факту, що у вагітних, які не хворіли на COVID-19 кількість гіпертензивних розладів більше, ніж у тих, хто переніс дану інфекцію. Із залученням сучасних джерел обговорено можливі механізми цього явища, а також виявленого майже 6-кратного зниження частоти преєклампсії у жінок, вакцинованих проти COVID-19. Обговорено виявлені закономірності змін співвідношення про-та ангіогенних факторів в прогресуванні вагітності з огляду на застосування цих закономірностей в клінічній практиці. Особливу увагу присвячено гематологічним індексам з точки зору інформативності їх для прогнозування гіпертензивних розладів та доступності для широкого використання.

Висновки та практичні рекомендації, що ними дисертантка завершує та підсумовує роботу, є логічними, лаконічними та обґрунтованими. Вони цілком відповідають меті на сформульованим задачам дослідження, є підтвердженими використанням сучасними методів статистичного аналізу. Результати дисертаційного дослідження можуть значно підвищити ефективність прогнозування гіпертензивних розладів під час вагітності та їх негативних перинатальних наслідків.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці у виданнях категорії SCOPUS з відповідного наукового напрямку.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Наукову новизну дисертації представлено оцінкою прогностичного значення маркерів розвитку плацентарної дисфункції, визначених в різні гестаційні терміни, з урахуванням перенесеного COVID-19 та вакцинації до нього.

Новими є дані про динаміку змін основних інтегральних гематологічних показників в якості прогностичних маркерів розвитку прееклампсії на ранніх термінах у безсимптомних вагітних жінок, а також дані щодо частоти розвитку гіпертензивних розладів у вагітних залежно від перенесеного COVID-19 або вакцинації від нього.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Пилипенко А.В. є цілком обґрунтованими та заснованими на достатньому обсязі власних клінічних досліджень, підтверджуються використанням високочутливих релевантних методів статистичного аналізу.

Авторкою використано сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завдань. Робота виконана на сучасному науково-методичному

рівні із суворим дотриманням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень є достатньою для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними та такими, що можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність.

Практичне значення одержаних результатів.

За даними проведених досліджень на основі аналізу вивчення анамнестичних, клініко-лабораторних даних обґрунтовано алгоритм для вдосконалення ведення вагітних груп високого ризику з розвитку плацентарної дисфункції та впровадження чіткої структуризації визначення ранніх маркерів розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних після перенесеного COVID-19, що сприяє розширенню наукової доказовості даної проблеми сучасного акушерства та створенню профілактичних заходів для мінімізації ускладнень.

Запропоновані практичні рекомендації щодо раннього виявлення та прогнозування плацентарної дисфункції та впроваджені в клінічну практику БМЦ «Лелека». Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі при навчанні студентів, інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-терапевтів на курсах тематичного удосконалення, вебінарах кафедри акушерства, гінекології і репродуктології.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації,

фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення викладені у дисертаційному дослідженні належать дисертанту.

Зауважень принципового характеру по виконаній дисертації немає. В рамках дискусії виникли питання, які потребують уточнення:

1. Чи рекомендуєте Ви за результатами цього дослідження рутинне використання гематологічних індексів при амбулаторному спостереженні за вагітними?
2. Які соматичні захворювання були провідними у вагітних з прееклампсією?

Висновок

Дисертаційна робота здобувача Пилипенко Анастасії Володимирівни «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Здобувачу вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Пилипенко Анастасією Володимирівною запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання – покращення ефективності прогнозування гестаційної гіпертензії у вагітних.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлено в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Пилипенко Анастасії Володимирівни «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням

отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Здобувач Пилипенко Анастасія Володимирівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства

і гінекології №1 Національного медичного

університету імені О.О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор

Олександра ЗАГОРОДНЯ

