

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, генерального директора Комунального підприємства "Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики імені П. М. Веропотвеляна" ДОР" Веропотвеляна Миколи Петровича на дисертаційну роботу Гребініченко Ганни Олександрівни «Пренатальна ультразвукова діагностика вродженої діафрагмальної кили та вад розвитку передньої черевної стінки», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 - променева діагностика та променева терапія

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Серед багатьох чинників, які впливають на захворюваність та смертність дітей після народження в Україні, та в усьому світі, вроджені вади розвитку займають одне з провідних місць. Частота вроджених аномалій не має тенденції до зниження. Деякі з вад розвитку потребують хірургічної корекції в ранньому неонатальному періоді. До них належать вроджена діафрагмальна кила та вади передньої черевної стінки – гастрошизис та омфалоцеле. Незважаючи на значний прогрес в ефективності спеціалізованої допомоги при даних аномаліях, показники летальності залишаються високими. Це обумовлено пренатальним ураженням органів і систем, яке не завжди може бути скореговане хірургічним шляхом. Так, при діафрагмальній килі близько 40% новонароджених помирають від гіпоплазії легеневої тканини та легеневої гіпертензії. При гастрошизисі пренатальне ураження евентрованого кишечника призводить до високої частоти резекцій, порушення перистальтики, тривалого парентерального харчування та септичних станів.

Також даним вадам притаманна висока частота асоційованих вад розвитку та хромосомних аномалій. Тому пренатальне консультування після діагностики вродженої діафрагмальної кили та омфалоцеле у плода принципово відрізняється від постнатальних консультацій, оскільки у загальній структурі наслідків вагітності при даних вадах на долю позитивних припадає не більше 10%.

Сучасна практика антенатального спостереження та публікації за темою свідчать про провідну роль ультразвукових досліджень у первинній

діагностиці даних вад розвитку та подальшому обстеженні. Огляд літератури дозволяє виділити основні напрямки пренатальної оцінки постнатальних перспектив. Зокрема, при вродженій діафрагмальній килі найважливішим є визначення ступеня гіпоплазії легень, герніації шлунка та печінки до грудної клітки, при гастрошизисі оцінка стану кишечника, при омфалоцеле – пошук супутньої патології та оцінка розмірів кили. Однак, незважаючи на достатньо велику кількість публікацій, відсутня узгодженість щодо методології подібної оцінки, та їх діагностичної ефективності. Існують цілком протилежні погляди на дану проблему.

Враховуючи вищевказане, дисертаційне дослідження Г.О.Гребініченко присвячене важливій для променевої діагностики в перинатології науковій проблемі - розробці методологічних засад пренатальної ультразвукової діагностики та персоніфікованого прогнозу клінічних наслідків при вродженій діафрагмальній килі, омфалоцеле та гастрошизисі у плода з метою оптимального вибору тактики ведення вагітності, пологів та неонатального періоду.

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

Дисертаційна робота проведена відповідно до основних напрямків науково-дослідної роботи Державної Установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», та виконана у рамках НДР «Пренатальна диспансеризація та прогнозування перинатальних ускладнень у плодів та новонароджених з вітальними вадами розвитку» (№ державної реєстрації 0108U001053, 2007-2010 рр.), «Дослідити пренатальний стан легенів плода при вродженій, спадковій та іншій патології» (№ державної реєстрації 0111U002059, 2011-2013 рр.), «Розробити нові критерії пренатальної діагностики і тактику ведення багатоплідної вагітності з урахуванням специфічних та неспецифічних ускладнень» (№ державної реєстрації 0114U003092, 2014-2016 рр.), пошукової НДР «Ретроспективно дослідити дані

медичних карт пацієнтів з діагностованою пренатально вродженою діафрагмальною килою та гіпоплазією легенів іншого генезу» (№ державної реєстрації 0114U003243, 2014-2015 рр.), «Розробити ефективні методи стандартизації та індексації пренатальних ультразвукових вимірювань у плодів з вадами розвитку для оптимізації тактики ведення вагітності, пологів та хірургічного лікування новонароджених» (№ державної реєстрації 0117U04537, 2017-2019 рр.). Дисертантка є відповідальним виконавцем усіх зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, є складовою п'яти науково-дослідних робіт відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». Наукові положення дисертаційної роботи базуються на значному обсязі пренатально діагностованих спостережень кожної з патологій: 265 випадків вродженої діафрагмальної кили, 175 гастрошизиса та 174 – омфалоцеле. Отримані дані є результатом детальних ультразвукових досліджень органів і систем плода з урахуванням специфіки патологічної анатомії і патологічної фізіології кожної вади, та їх співставлення з постнатальними спостереженнями (протоколи оперативних втручань, аутопсії, загальні клінічні наслідки). Проведено ретельний аналіз кожного з маркерів, що дозволило зробити обґрунтовані логічні висновки. Робота належно проілюстрована фото-зображеннями ультразвукових досліджень. Вибір методів статистичної обробки отриманих даних відповідає дизайну дослідження і характеристикам груп.

В огляді літератури, аналізі і узагальненні результатів дослідження використано значну кількість закордонних та вітчизняних наукових праць; їх співставлення із результатами дисертаційної роботи показали репрезентативність досліджених груп.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження. Робота не містить плагіату, що підтверджено відповідним документом.

Таким чином, наукові положення, висновки і рекомендації представлені у дисертації, цілком доведені, обґрунтовані і достовірні.

Наукова новизна та практичне значення положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Вперше в Україні охарактеризовані великі групи пренатально діагностованих складних комплексних вад розвитку – вродженої діафрагмальної кили, гастрошизиса та омфалоцеле, визначено частоту і тип асоційованих вад розвитку інших органів і систем, та хромосомних аномалій. Досліджено особливості ультразвукової візуалізації та детально представлені всі чисельні анатомічні варіанти даних вад.

Розроблена методологія оцінки топографії органів грудної клітки та черевної порожнини при вродженій діафрагмальній килі з акцентом на позицію шлунка, як найбільш ехо-контрастного органа. Запропоновані ефективні методи термін-незалежної оцінки ступенів гіпоплазії легень та герніації печінки до грудної клітки, визначені порогові показники для предикції несприятливих наслідків. Показано, що при вродженій діафрагмальній килі у половині випадків визначається тяжкий варіант патології, який супроводжується раннім пренатальним формуванням гіпоплазії легень, та високим рівнем негативних клінічних наслідків постнатально.

Представлені особливості ультразвукової візуалізації при гастрошизисі у плода, з характерними вираженими змінами впродовж вагітності, які відображають розвиток патологічного процесу та ураження евентрованого кишечника. Розроблений спосіб комплексної оцінки тяжкості патологічного процесу у вигляді визначення ступеня вісцero-абдомінальної диспропорції, представлено зміни в динаміці вагітності, а також клінічні наслідки при відсутній, помірній та виразній диспропорції (зміни кишечника, тип хірургічної корекції та летальність).

Запропонована методика термін-незалежної оцінки розмірів омфалоцеле та пренатальний класифікаційний розподіл, який продемонстрував клінічну значущість на антенатальному та постнатальному етапах. Детально охарактеризовані варіанти омфалоцеле у плода, зокрема розміри кили, органи черевної порожнини у її складі, закономірності виявлення асоційованої патології.

Для всіх досліджених вад розвитку визначені сонографічно-анатомічні ознаки з найбільшою прогностичною значущістю. Для вродженою діафрагмальної кили та гастрошизису створені математичні моделі, які дозволяють визначити ступінь ймовірності негативних наслідків, та мають високі показники діагностичної ефективності.

Розроблено та впроваджено алгоритми пренатальних ультразвукових обстежень, та оцінки прогнозу при вродженій діафрагмальній килі, гастрошизисі та омфалоцеле, використання яких дозволяє визначити анатомічний варіант патології, ступінь ураження органів, які впливають на виживання після народження та вірогідність несприятливих клінічних наслідків. Отримані дані дозволяють встановити детальний пренатальний діагноз, і зробити обґрунтований вибір тактики ведення вагітності, зокрема проводити вторинну профілактику до 22 тижнів вагітності у випадках тяжкої патології, несумісної з життям, а також запобігати проведенню хірургічних втручань, які не призведуть до одужання пацієнтів.

Повнота викладення матеріалів дисертації у публікаціях та особистий внесок у них автора.

Результати досліджень та основні положення дисертаційної роботи доповідались та обґрунтовувались на багатьох наукових форумах, з'їздах, конференціях, як в Україні так і за кордоном. За результатами досліджень опубліковано 36 наукових праць, з них: 21 стаття у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 8 у науково-практичних виданнях; 3 тез у матеріалах міжнародних зарубіжних конгресів; отримано 4 деклараційні патенти України на винахід. У наукових статтях, опублікованих у

співавторстві, здобувачем проаналізовано результати, сформульовано висновки.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертаційна робота написана за класичним типом у відповідності до вимог ДАК при МОН України, викладена на 341 сторінці комп'ютерного тексту, і складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел та додатків. Робота містить 39 таблиць, 96 рисунків. Структура дисертації побудована логічно, матеріал згруповано за дослідженими нозологіями. Робота написана грамотною українською мовою, академічним стилем.

Науковий напрямок роботи відповідає паспорту спеціальності 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія.

Вступ містить обґрунтування актуальності теми дисертаційного дослідження. У вступі визначено мету дослідження та відповідні завдання, за допомогою яких вирішується поставлена мета. Викладено наукову новизну і практичну значимість роботи, особистий внесок автора у виконання досліджень. Також наведені дані щодо апробації отриманих результатів.

У першому розділі представлено огляд наукових праць з проблеми комплексної пренатальної діагностики вродженої діафрагмальної кили та вад передньої черевної стінки. Значну увагу приділено роботам, що висвітлюють патологічну анатомію даних вад розвитку, класифікації основних варіантів, постнатальні клінічні наслідки, патофізіологічне підґрунтя неонатальної захворюваності і смертності. Представлені дані є важливими, оскільки сприяють підвищенню інформативності діагностичних заходів. Ретельно описана історія становлення пренатальної діагностики, та ролі ультразвукового методу – від перших діагностованих випадків до результатів мультицентрових досліджень та даних метааналізів. Наочно

продемонстровано провідна роль ультразвукових досліджень у діагностиці та прогнозуванні наслідків при діафрагмальної кили, гастрошизисі і омфалоцеле. Переконаливо показана відсутність єдиної точки зору щодо доцільності використання прогностичних маркерів, розглянуто можливі причини даної ситуації. Автор обґрунтовує потребу подальших досліджень, а також можливі підходи до підвищення діагностичної ефективності ультразвукових обстежень

У розділі «Матеріали та методи дослідження», представлено дизайн дослідження, загальну характеристику вагітних жінок, та наслідки вагітностей. Представлені протоколи розширених пренатальних ультразвукових досліджень для кожної з патологій, методики вимірювань і обчислень. Цей розділ містить опис запропонованих у ході роботи розробок: термін-незалежні індекси для оцінки ступеня гіпоплазії легень, ступеня герніації печінки до грудної клітки при діафрагмальній килі; методику тривимірної біометрії легень в нормі та при патології; індекс вісцеро-абдомінальної диспропорції при гастрошизисі; також спосіб відносної оцінки розмірів омфалоцеле. Описано методи статистичного аналізу одержаних результатів

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений вродженій діафрагмальній килі. Представлено дані комплексних пренатальних обстежень, в результаті яких з'ясована частота і структура асоційованих аномалій плода – структурних і хромосомних. Детально охарактеризовано ультразвукову семіотику даної патології в різні терміни вагітності, та основні аномалії, з якими проводиться диференційна діагностика. Визначено частоту різних анатомічних варіантів, згідно органів черевної порожнини, зміщених до грудної клітки. Автором виконано аналіз результатів ультразвукової оцінки ключових органів при діафрагмальній килі: представлена розширена класифікація позиції шлунку з детальним описанням розташування інших органів; обчислено показники прогностичних індексів при найбільш типових варіантах кили. Представлені основні чинники, що асоціюються з несприятливими наслідками, а саме супутня патологія, правобічні дефекти, тяжка герніація печінки до грудної клітки, менші розміри легень. Автор

продемонструвала залежність клінічних наслідків від значень прогностичних індексів, розраховані порогові показники. Обчислені показники діагностичної ефективності для анатомічних ознак та індексів. Проведено порівняння постнатальних анатомічних даних з клінічними наслідками, а також з результатами пренатальних досліджень, що дозволило оцінити можливості пренатальної ідентифікації варіанту кили

У четвертому розділі дисертаційної роботи автором досліджено результати комплексних пренатальних обстежень при гастрошизисі. Показано, що частота асоційованої патології є невеликою, найменшою серед трьох досліджених вад розвитку. Автором визначені найбільш типові зміни органів шлунково-кишкового тракту, розмірів плода та кількості навколоплодових вод; показано суттєве зростання питомої ваги цих змін у III триместрі вагітності, визначено клініко-діагностичне значення кожної ознаки. Для ефективної комплексної оцінки патологічного процесу запропонована оцінка ступеня вісцero-абдомінальної диспропорції за допомогою відповідного індексу, та класифікаційний розподіл на 3 групи – відсутня, помірна, виразна диспропорція. Проведена диференційована оцінка постнатальних інтраопераційних клінічних даних (зміни евертованого кишечника, частота комплексного гастрошизиса, інтраопераційна диспропорція, необхідність етапної корекції, летальність) згідно ступенів диспропорції. Розраховані показники діагностичної ефективності різних маркерів для прогнозування негативного результату (летальність).

У п'ятому розділі дисертаційної роботи проаналізовані результати дослідження пренатально діагностованих випадків омфалоцеле у плода. Визначено частоту і спектр хромосомної патології. Представлено відмінності питомої ваги хромосомних аномалій, вад розвитку інших органів, анатомічного складу кили, а також вибору методів хірургічної корекції після народження залежно від її розмірів. Проаналізовані постнатальні результати, та їх предиктори.

В шостому розділі дисертаційної роботи представлені таблиці бальної оцінки прогностичних маркерів та комплексні математичні моделі для оцінки

прогнозу при вродженій діафрагмальній килі та гастрошизисі у плода. Процес встановлення діагнозу та визначення прогнозу проілюстровано відповідними прикладами.

Завершує результати власних досліджень розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», який в повному обсязі висвітлює аналітичний аналіз отриманих результатів відносно даних інших досліджень, і є логічним підсумком дисертаційної роботи.

За результатами роботи зроблено 15 висновків, які відповідають завданням та повністю відображають матеріали дисертаційного дослідження, є конкретними, обґрунтованими, логічно витікають з результатів роботи.

Практичні рекомендації містять пропозиції щодо послідовності та обсягу пренатальних обстежень у разі виникнення підозри на наявність вродженої діафрагмальної кили та вад передньої черевної стінки під час скринінгових ультразвукових досліджень.

Автореферат дисертаційної роботи оформлено згідно вимогам ДАК України, відповідає її змісту та повністю висвітлює результати та основні наукові положення дисертаційної роботи.

У порядку наукової дискусії до автора виникли наступні запитання:

1. В Вашому науковому дослідженні запропоновано окремий прогностичний критерій для оцінки тяжкості гастрошизису відносно клінічних постнатальних наслідків, а саме вісцero-абдомінальна диспропорція (ВАД) /на що отримано патент на винахід № 113705/, яку Ви градували на 3 ступені і оцінювали у II та III триместрах вагітності. В зв'язку з чим у мене є до Вас два питання:

а) Чи можна використовувати цей індекс при гастрошизисі плода, при вирішенні питання щодо способу введення пологів, через фізіологічні шляхи (*per vias naturalis*) або за допомогою кесарського розтину?

б) Чому для термін – незалежної оцінки розмірів іншого дефекту передньої черевної стінки плода – омфалоцеле Ви використовували відношення площі кили до площі живота в стандартному біометричному зрізі в аксіальній

площині сканування, а не застосовували порівняння об'ємів, як при вимірюванні ВАД?

2. Який з усіх раніше запропонованих в світі та розроблених особисто Вами термін – незалежних індексів в оцінці ступені гіпоплазії легень у плода з лівобічною діафрагмальною килою, має на Ваш погляд, найбільш високу прогностичну значущість?

3. В літературному огляді зазначено, що діафрагмальну килу та омфалоцеле асоціюють, як з хромосомними так і з різними моногенними синдромами МВВР. У Вашому дослідженні враховані перинатальні наслідки та катамнез майже усіх клінічних випадків вивчаємих ВВР. Серед них 29 випадків діафрагмальної кили та 73- омфалоцеле у поєднанні з МВВР та нормальним каріотипом плода.

Питання: Які генетичні синдроми були встановлені або припущені серед цих випадків при аутопсії або подальшому катамнестичному спостереженні?

4. Поясніть, чому для прогнозування ймовірності негативних наслідків при вродженій діафрагмальній килі та гастрошизисі з будованням математичної моделі Ви використовували метод покрокового дискримінантного аналізу, а не метод логістичної регресії, який в порівнянні з дискримінантним аналізом, має набагато менш жорсткі обмеження, і відповідно, тому більш широкую сферу застосування.

Підсумовуючи викладене вище слід зазначити, що принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Деякі особливості стосуються форми викладання матеріалу і ніяк не заперечують новизни і науково-практичної значимості роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гребініченко Ганни Олександрівни «Пренатальна ультразвукова діагностика вродженої діафрагмальної кили та вад розвитку передньої черевної стінки», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 - променева діагностика та променева терапія, є закінченим самостійним науковим дослідженням, яке містить науково обгрунтоване рішення важливої проблеми: розроблені

методологічні засади пренатальної ультразвукової діагностики та персоніфікованого прогнозу клінічних наслідків при вродженій діафрагмальній килі, омфалоцеле та гастрошизисі у плода з метою оптимального вибору тактики ведення вагітності, пологів та неонатального періоду.

За своєю актуальністю, методичним рівнем виконання, науковою новизною та практичним значенням відповідає вимогам пп. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами), що висувуються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 - променева діагностика та променева терапія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Генеральний директор Комунального підприємства
"Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної
діагностики імені П. М. Веропотвеляна" ДОР"
доктор медичних наук



[Handwritten signature]
М.П. Веропотвелян

ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ

Згідно з м.п. М.П. Веропотвелян
засвідчує:
інспектор з кадрів Служ. С.А. Тайворонська