

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Бойка Володимира Івановича на дисертаційну роботу

Ткаченка Андрія Володимировича «Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Актуальність.** На сьогоднішній день тактика динамічного спостереження за вагітними та ведення пологів при багатоплідді неоднозначна та залишається предметом наукових дискусій. Відомо, що багатоплідна вагітність висуває підвищені вимоги до жіночого організму, у результаті чого в 70-85% жінок спостерігаються гестаційні ускладнення, частота яких в 2-3 рази вище, ніж при вагітності одним плодом. Ризик материнської смертності при багатоплідді зростає в 2,9 рази, а перинатальна смертність – у 7 разів, ніж при одноплідних пологах, складаючи в різних регіонах світу від 40‰ до 200‰.

Найбільш частими ускладненнями багатоплідної гестації прийнято вважати ранній гестоз, анемію, загрозу переривання, плацентарну недостатність, преєклампсію, передчасне відшарування плаценти, аномалії положення й передлежання плода, аномалії пологової діяльності, дискордантний розвиток близнюків, синдром близнюкового перетікання. Зазвичай зазначені ускладнення при багатоплідні виникають раніше, а тому мають більш тривалий перебіг і носять більш важкий характер. Поряд з високою частотою ускладнень для матері, при багатоплідній вагітності зростає ймовірність фетальних ускладнень. Так, хоча пологи двома й більше плодами становлять лише 1-2% від загальної кількості пологів, вони забезпечують від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат. Згідно даних світової статистики, лише в 15-30% жінок з багатоплідною гестацією спостерігається фізіологічний перебіг вагітності. Тому за кількістю

акушерських і перинатальних ускладнень багатопліддя, безперечно, належить до гестації високого ступеню ризику.

На мою думку, прогресуюче збільшення частоти багатопліддя у світі та в Україні зокрема порушує питання про необхідність ретельного вивчення клінічних особливостей перебігу та наслідків багатоплідних гестацій на сучасному етапі з метою уточнення існуючих схем спостереження та розробки раціональних алгоритмів медичного супроводження таких вагітних. Подібні дослідження мають велике медичне й соціальне значення та повинні сприяти профілактиці найбільш частих ускладнень в цій когорті пацієнток, ранній їх діагностиці, своєчасному та раціональному лікуванню.

З огляду на вищевикладене представлена робота, метою якої було знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень при вагітності двійнями шляхом розробки та впровадження оптимізованого патогенетично обґрунтованого медико-організаційного алгоритму ведення двоплідної гестації є актуальною та своєчасною.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (державний реєстраційний номер 0112U002357, термін виконання – 2012-2020 рр.) Дисертант є виконавцем фрагменту наукової роботи.

**Наукова новизна дослідження.** Наукова новизна роботи безперечна. Автор, уперше встановив конституціональні особливості вагітних жінок в залежності від форми багатопліддя, катамнестичних даних і перинатальних наслідків та з'ясував особливості адаптаційних механізмів з боку матері та плодів при вагітності двійнею.

Доведена провідна роль динаміки продукції ангіогенних факторів росту, її взаємозв'язок із станом кровоплину в системі мати-плацента-плід, а також із

процесами порушення плацентації та неоангіогенезу й розвитком ускладнень при багатоплідді.

Значно розширені наукові поняття щодо характеру метаболічних порушень, які є основним чинником ушкодження фетоплацентарного комплексу, та доповнено наукові дані, що безпосередніми ушкоджуючими факторами є накопичення продуктів оксидативного стресу гіпоксичного генезу.

Уточнені та конкретизовані наукові дані про роль регуляторних цитокінів та сигнальних молекул в розвитку патології при багатоплідній вагітності та вивчена їх роль в імунозалежних процесах при вагітності. Виділено предиктори перинатальних уражень при багатоплідді, що визначають вибір тактики ведення вагітності та пологів у вагітних високого ризику. Набули подальшого розвитку дослідження з морфо-функціональних змін у плаценті, спадкових материнських і фетальних ангіогенних впливів при багатоплідді, що дозволило запропонувати нову наукову концепцію розвитку патологічних змін та обґрунтувати оптимізований підхід до профілактики та корекції ускладнень у таких пацієнток.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі результатів дослідження, запропонований комплексний підхід щодо прогнозування, профілактики та раннього виявлення порушень у фетоплацентарній системі за допомогою сучасних технологій обстеження та ведення вагітних з різним типом плацентації двієнь. Розроблена система оцінки показників ангіогенних, біохімічних, імунологічних факторів, що дозволяють здійснювати моніторинг стану фетоплацентарної системи у вагітних з багатопліддям. Запропоновані критерії ранньої діагностики та корекції важких форм синдрому міжблизнюкового перетікання у вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею.

Отримані результати стали теоретичним підґрунтям для розробки медико-організаційного алгоритму ведення двоплідної вагітності та практичних рекомендацій щодо перинатальної охорони плодів у жінок з різними формами багатопліддя, що були покладені в основу Наказу МОЗ України № 205 від

08.04.2015 р. «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Методи дослідження сучасні, адекватні меті та завданням дисертації. Отримані результати статистично достовірні. Обсяг виконаних досліджень та кількість обстежених достатні для обґрунтування основних положень та висновків роботи.

При виконанні роботи проведено ретроспективний аналіз історій пологів 370 вагітних двійнями, для досягнення мети та виконання поставлених завдань дослідження були проведені власні клініко-лабораторні дослідження особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з двійнями з 2010 по 2015 рр., було обстежено 183 вагітних, які були розподілені на три клінічні групи, обстежені згідно запропонованої методики та одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи (Наказ МОЗ №503 (від 28.12.2002 р.), Наказ МОЗ №620 (від 29.12.2003 р.), Наказ МОЗ №417 (від 15.07.2011 р.). Контрольну групу склали 65 жінок з неускладненим перебігом вагітності одним плодом. Такий склад груп є достатнім для оцінки статистичної вірогідності. Достовірність первинних матеріалів перевірено при розгляді дисертації. В роботі використано сучасні високотехнологічні методи дослідження.

Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих та медичних даних, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

У дисертації Ткаченка Андрія Володимировича не виявлено запозичених матеріалів дисертаційних досліджень інших авторів

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації об'єктивно відображають весь обсяг результатів дослідження, повністю обґрунтовані і

впливають з фактичного матеріалу. Автореферат ґрунтовно розкриває зміст дисертації.

**Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій.** Дисертація побудована за традиційною схемою відповідно вимог до докторських дисертацій, тому зауважень до її оформлення немає. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету дослідження, поставлено конкретні завдання для її досягнення. Також наведена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та їх впровадження.

У розділі “Огляд літератури” автор чітко окреслює основні етапи розвитку наукової думки за проблемою етіології, патогенезу, діагностики та профілактики ускладнень багатоплідної вагітності на сучасному етапі розвитку медицини, стисло та критично висвітлює роботи попередників. Огляд літератури складається з 4 підрозділів, в яких викладені сучасні погляди на медичний та соціальний стан проблеми багатоплідної вагітності, патогенетичну роль ангіогенних, антиангіогенних і судинно-ендотеліальних факторів росту при становленні та формуванні матково-плацентарно-плодових взаємовідносин при двійнях, місце та роль імунопатогенетичних механізмів формування матково-плацентарного комплексу, оксидативного стресу і функціонального стану ендотелію в реалізації гестаційних порушень при багатоплідній вагітності.

Методологічно розділ побудований правильно, читається з великим інтересом, кожний підрозділ містить резюмуючи закінчення з переходом на наступну частину матеріалу. Огляд літератури демонструє глибокі знання автором наукової сучасної зарубіжної і вітчизняної літератури.

Розділ “Матеріали та методи дослідження” складається з 2 підрозділів: матеріали дослідження, загальна характеристика методів дослідження, клінічна характеристика обстежуваних груп дослідження. Докладно описуються методи дослідження вагітних обстежених груп, також ретельно приведена характеристика клінічних груп вагітних.

Одним із основних розділів роботи є розділ 3, що присвячено аналізу даних державних і галузевих статистичних звітів медичних закладів МОЗ України та матеріалів Національного реєстру ДРТ та аналізу клініко-статистичних показників надання медичної допомоги вагітним з багатоплідними гестаціями (згідно даних архіву клінічної установи).

За даними отриманими автором, ретроспективний аналіз показав що найбільш типовими ускладненнями при вагітності двійнями були: гестаційна анемія, загроза переривання в II триместрі, загроза передчасних пологів, преєклампсія різного ступеню важкості, плацентарна недостатність, що часто супроводжувалась СЗР плодів. Частота передчасних пологів склала 33,3%, отже кожна третя багатоплідна вагітність закінчилась раніше встановленого терміну. Рівень перинатальної смертності при багатоплідді склав 25,2%, а сумарний показник перинатальної та неонатальної летальності відносно загальної кількості дітей, що народились від багатоплідних вагітностей виявився 31,4%.

В четвертому розділі автор довів що характерним для вагітних одним плодом з фізіологічним перебігом вагітності є: помірний паритет, неускладнений перебіг вагітності і пологів, відносно низька частота гінекологічної патології в анамнезі, низька питома вага екстрагенітальної патології, показники основних клініко-інструментальних досліджень відповідали нормативним, істотні зміни в гормональному профілі були відсутні, відзначено зниження  $\beta$ -ХГЛ і АМГФ та збільшення ТБГ. Результати дослідження сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту свідчили, що фізіологічний перебіг вагітності не пов'язаний з суттєвими порушенням вмісту факторів росту, відсутністю вазоконстрикторної дії на ендотелій судин плаценти. При фізіологічному перебігу вагітності були також відсутні значні

зміни в цитокіновому статусі, регуляції апоптозу, вмісті розчинних молекул адгезії. Мікроморфометричні зміни в плаценті свідчили про достатній об'єм судин та невеликий відсоток безсудинних ворсин, що підтверджувало достатні функціональні можливості плаценти при неускладненій вагітності.

В п'ятому та шостому розділах автором доведено, що комплексна доплерометрична оцінка матково-плацентарно-плодового кровообігу при багатоплідній вагітності є об'єктивним прогностичним критерієм розвитку ускладнень вагітності та перинатальних наслідків. Прогностично несприятливими для розвитку перинатальних ускладнень, пов'язаних з розвитком СЗРП, а також дискордантногоросту плодів є раннє (13-14 тижні) виявлення зниження діастолічного компоненту кровотоку, достовірне збільшення СДВ, ПП і ІР в артерії пуповини та аорті плодів у динаміці в II та III триместрах ( $p < 0,05$ ), поєднання різкого підвищення периферичного судинного опору із централізацією кровообігу за рахунок порушення гемодинаміки в середній мозковій артерії плодів, яке характерне для розвитку СМП у монохоріальних близнюків.

Автором доведено, що патологічний перебіг вагітності у пацієнток з багатоплідністю супроводжується дисбалансом між активаторами та інгібіторами ангіогенезу з ранніх термінів гестації, що міститься в основі прогнозування розвитку акушерських ускладнень. При зниженні  $\beta$ -ХГЛ, VEGF, ендотеліну-1,  $\text{NO}_3$ , ІЛ-8, у поєднанні з підвищенням розчинного ендогліна, ІЛ-4 та ІЛ-12, вагітних з МХДА двійнею слід відносити до групи ризику щодо виникнення СМП і проводити їм запропонований комплекс лікувально-коригуючих заходів, що в певних клінічних випадках може зменшувати ймовірність розвитку та ступінь важкості СМП. Запропонований автором лікувально-профілактичний підхід до корекції виявлених порушень (розділ 7) підтверджений позитивною динамікою гормональних та іммуно-біохімічних показників, а також станом плодів та внутрішньоплацентарної гемодинаміки у терміні 20-29 тижнів вагітності.

В розділі 8 автором доведена клінічна ефективність медико-організаційного алгоритму ведення двоплідної вагітності. Аналізуючи отримані та висвітлені в цьому розділі клінічні результати, слід звернути увагу, що застосування розробленого комплексу заходів у жінок з двоплідними гестаціями дозволило достовірно зменшити ступінь вираженості найбільш поширених при багатоплідді акушерських ускладнень, зокрема частоту гестаційної анемії – в 2,2 та 2,8 разів, преєклампсії – в 1,8 та 2,1 рази, верифіковану частоту загрози передчасних пологів в 1,9 і 1,5 разів; порушень росту і стану плодів (СЗРП, МГВП, ДРП) до 22% проти 30%, що частіше спостерігались серед монохоріальних двієнь, в тому числі і за рахунок розвитку специфічних ускладнень багатоплідної вагітності (СМП, САП); знизити частоту передчасних пологів та частоту оперативного розродження при двоплідній вагітності. Поліпшення перинатальних наслідків вагітностей у жінок з двійнями проявлялось збільшенням кількості дітей які народились у задовільному стані (Апгар $\geq$ 7-8 б.), зменшенням в 3 рази частоти гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плодів з МХДА двієнь; зниженням частоти внутрішньоутробного інфікування та маніфестації ВУІ у немовлят. Автору вдалось достовірно зменшити частоту перинатальних ускладнень та сумарну перинатальну летальність.

В розділі “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” наведено узагальнені дані щодо проблеми патогенезу, профілактики, діагностики та лікування акушерських і перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності, поставленої мети та завдань дослідження, методів дослідження, клінічних груп, проаналізовані результати власних досліджень. Доведено, що застосування запропонованого алгоритму дозволяє знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень в цій когорті пацієнток.

Висновки дисертації є достовірними, конкретними і витікають із завдань та результатів дослідження, мають науково-теоретичне та практичне значення. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах, відповідають меті і завданням дослідження.

Поставлені завдання вирішені, а розроблені практичні рекомендації дозволяють достовірно і суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, наведені в дисертаційній роботі, повністю освітлені в опублікованих наукових працях.

Основні положення дисертації опубліковані у 55 друкованих працях, у тому числі 22 – у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН ДАК України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора наук, 3 статті в наукових журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus/Web of Science, патенти на корисну модель – 11 та 8 галузевих нововведень.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Хотілося б також відмітити, що дисертаційна робота викладена науковою українською мовою, автор вдало використовував графічне і табличне наведення отриманих даних, що підвищує їх інформативність.

**Недоліки дисертації та автореферату.** Принципових зауважень по роботі немає. Всі наукові положення і висновки обґрунтовані, мають теоретичне і практичне значення. Серед недоліків слід відмітити наступні:

- в дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні помилки, які практично завжди зустрічаються у таких роботах.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілось би у порядку дискусії й уточнення окремих положень одержати відповідь на наступні запитання:

1. Чи були в Вашому дослідженні моноамніотичні двійні чи випадки багатоплідних вагітностей більш високого ступеню та як принципово відрізняються медико-організаційні алгоритми ведення таких пацієнток?
2. Як і де виконувались фетоскопічні втручання в разі необхідності лазерної коагуляції судинних анастомозів при синдромі міжблизнюкового перетікання?

## ВИСНОВОК

Дисертація Ткаченка Андрія Володимировича «Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею», виконана при науковому консультуванні чл.-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Камінського В.В. є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства – зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності двійнею на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу гестації та адаптаційних механізмів з боку матері та плодів шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ведення вагітності та пологів і диференційованого комплексу прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент  
зав. кафедри акушерства та  
гінекології Медичного інституту  
Сумського державного університету  
МОН України  
д.мед.н., професор

Бойко В.І.

