

ВІДГУК

**офіційного опонента, професора кафедри променевої діагностики ФДПО
Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького, доктора медичних наук Юрія Андрійовича Іваніва
на дисертаційну роботу Ганни Олександрівни Гребініченко
«Пренатальна ультразвукова діагностика вродженої діафрагмальної ки-
ли та вад розвитку передньої черевної стінки»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія»**

Актуальність теми дисертації

Вроджені вади розвитку є важливою міждисциплінарною проблемою. Незважаючи на зростання питомої ваги пренатально виявлених випадків зі своєчасним наданням повного обсягу медичної допомоги дітям після народження, далеко не завжди вдається досягти повного одужання пацієнтів. Така ситуація зумовлена різноманітними факторами, однак провідну роль відіграють розлади розвитку життєво-важливих органів і систем на антенатальному етапі. Точне детальне встановлення діагнозу дає можливість спланувати та скоординувати надання спеціалізованої допомоги вагітній жінці і новонародженій дитині.

Ехографія є основним методом обстеження у випадках, коли виникло підозріння на вади розвитку плода. Детальна оцінка анатомічних особливостей, повторні огляди в динаміці вагітності, а також порівняння з даними, встановленими після народження дитини, дозволяють зрозуміти причини негативних результатів лікування та визначити способи їх прогнозування.

Вроджена діафрагмальна кила, гастрошизис і омфалоцеле є вадами розвитку, при яких відбуваються суттєві зміни топографічної анатомії грудної клітки та черевної порожнини. Популяційна частота цих вад є невисокою. Тому оператори з недостатнім досвідом можуть припуститись помилок у інтерпретації ехографічних зображень. Лише глибоке розуміння

патофізіологічних процесів, притаманних кожній з цих вад, та достатній досвід обстеження таких пацієнтів дають можливість належної оцінки ступеня тяжкості патології. Так, в літературі наголошують на «кривій навчання» у випадках біометрії легень і доплерометрії їх кровообігу у плодів із вродженою діафрагмальною килою. Саме тому оптимальний рівень пренатальної ультразвукової діагностики можливий лише у профільних відділеннях і установах третього рівня.

Дисертаційна робота Г.О. Гребініченко присвячена вирішенню важливої наукової проблеми, а саме 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 і неонатального періоду.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з основними напрямками науково-дослідної роботи Державної Установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», у рамках таких НДР: «Пренатальна диспансеризація та прогнозування перинатальних ускладнень у плодів та новонароджених з вітальними вадами розвитку» (термін виконання 2007-2010 рр., № державної реєстрації 0108U001053,), «Дослідити пренатальний стан легенів плода при вродженій, спадковій та іншій патології» (термін виконання 2011-2013 рр., № державної реєстрації 0111U002059,), «Розробити нові критерії пренатальної діагностики і тактику ведення багатоплідної вагітності з урахуванням специфічних та неспецифічних ускладнень» (термін виконання 2014-2016 рр., № державної реєстрації 0114U003092,), пошукової НДР «Ретроспективно дослідити дані медичних карт пацієнтів з діагностованою пренатально вродженою діафрагмальною килою та гіпоплазією легенів іншого генезу» (термін виконання 2014-2015 рр., № державної реєстрації 0114U003243,),

«Розробити ефективні методи стандартизації та індексації пренатальних ультразвукових вимірювань у плодів з вадами розвитку для оптимізації тактики ведення вагітності, пологів та хірургічного лікування новонароджених» (термін виконання 2017-2019 рр., № державної реєстрації 0117U04537,). Дисертантка була відповідальним виконавцем усіх перерахованих НДР.

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертаційна робота є першим вітчизняним дослідженням, у якому представлено дані комплексних пренатальних обстежень великих вибірок тяжких вроджених вад розвитку – діафрагмальної кири, гастрошизису та омфалоцеле. Дослідження проведено на базі провідної профільної наукової установи України. Представлені варіанти супутньої патології. Охарактеризована ехографічна картина анатомічних структур грудної клітки та черевної порожнини при даних вадах розвитку в різні терміни вагітності, визначені всі варіанти відповідно до транслокованих органів. У ході дослідження розроблені способи оцінки патологічного процесу незалежно від терміну вагітності.

При діафрагмальній килі виявлено патерни розташування шлунка відносно основних анатомічних орієнтирів, а також закономірності локалізації інших органів. Визначено високу частоту важких анатомічних варіантів цієї вади з високим показником неонатальної летальності. Розроблено спосіб оцінки ступеня герніації печінки до грудної клітки, продемонстрована варіативність цього стану та вплив на постнатальні результати. Доведено раннє формування гіпоплазії легень при вродженій діафрагмальній килі у плода, залежність розмірів легень від анатомічного варіанту патології. Визначено зв'язок між прогностичними легневими індексами і рівнем неонатальної летальності при ізольованих лівобічних та правобічних килах.

Продемонстрована висока частка супутньої хромосомної патології та поєднаних вад розвитку при омфалоцеле, їх відмінності залежно від розмірів

кили. Представлені основні закономірності розмірів і вмісту омфалоцеле, визначені предиктори наслідків та типу хірургічної корекції.

Показані суттєві зміни ехосеміотики гастрошизису в динаміці вагітності, які є відображенням комплексного прогресуючого ураження шлунково-кишкового тракту, що поєднуються з постнатальними змінами стінки кишки і негативними клінічними наслідками. Авторкою запропоновано спосіб пренатальної оцінки ступеня вісцераабдомінальної диспропорції у плодів із гастрошизисом, що дозволяє виділити окремі групи згідно ступеня тяжкості патології, які відрізняються частотою постнатального ураження евентрованих органів, потребою у проведенні етапної корекції, а також рівнем летальності.

Оцінено перинатальні клінічні наслідки при діафрагмальній килі, гастрошизисі і омфалоцеле, анатомічні варіанти за даними протоколів операцій та аутопсій, способи хірургічної корекції. На основі порівняння даних ультразвукових досліджень та перинатальних наслідків визначені ехо-маркери несприятливого прогнозу та оцінено їх діагностичне значення.

Для вродженої діафрагмальної кили та гастрошизису розроблені оригінальні ефективні прогностичні моделі, які враховують математичні та анатомічні маркери і дозволяють виділяти пацієнтів з різним ступенем ймовірності несприятливих наслідків.

Практичне значення результатів дослідження

З метою практичного використання запропоновано уніфіковані алгоритми високоінформативних ультразвукових обстежень плодів з вродженою діафрагмальною килою та вадами передньої черевної стінки, які дозволяють визначити анатомічні особливості даних аномалій, оцінити прогноз життєздатності плода з урахуванням наявності супутньої патології, а також ступеня ураження органів плода. Детальний опис ехосеміотики дає можливість правильно інтерпретувати дані пренатальних досліджень, ідентифікувати транслоковані органи у кожному конкретному випадку. Максимально точне встановлення пренатального діагнозу і оцінка прогнозу

створює можливість коректно обирати план ведення вагітності, пологів і запобігати хірургічним втручанням при тяжкій патології, несумісній із життям.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», КНП ХОР «Харківський регіональний перинатальний центр», КНП «КДЦ Шевченківського р-ну м. Києва», КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», КНП «Черкаський обласний центр планування сім'ї та репродукції людини» ЧОР, КНП «Пологовий будинок № 4» Запорізької МР, КНП «Київський міський пологовий будинок №1», КП "Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства", Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, а також кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, в рамках плану науково-дослідної роботи відділення медицини плода провідної профільної наукової установи - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». Робота є складовою чотирьох планових і однієї пошукової НДР, в яких дисертантка була відповідальним виконавцем. Достовірність отриманих результатів базується на достатній кількості матеріалу (загалом обстежено 614 плодів – 265 із діафрагмальною килою, 175 із гастрошизисом та 174 із омфалоцеле), використанні сучасних методів дослідження з постнатальною верифікацією, належній статистичній обробці даних із математичним моделюванням. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій визначається глибоким детальним дослідженням великого за обсягом матеріалу, вичерпним аналізом даних, вдумливою інтерпретацією

отриманих результатів і їх логічним узагальненням. Результати досліджень задокументовані у вигляді ехографічних зображень. З метою обґрунтування поставлених завдань і обговорення одержаних результатів використано достатню кількість джерел сучасної зарубіжної і вітчизняної літератури.

Висновки узгоджуються із поставленими завданнями, логічно впливають із отриманих результатів, цілком відображають весь обсяг виконаної роботи. Практичні рекомендації обґрунтовані, чітко сформульовані.

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана за класичною схемою і складається з анотації, переліку ключових слів, списку робіт за темою дисертації, вступу, аналізу літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і додатків.

Дисертація викладена на 341 сторінці друкованого тексту українською мовою. Список літератури містить 385 джерел, з них 320 латиницею і 65 кирилицею. Представлені результати досліджень згруповано за дослідженими нозологіями, у розділах основний зміст викладено послідовно, робота проілюстрована 39 таблицями та 96 рисунками.

Вступ до дисертації написаний згідно встановлених вимог та містить в собі актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами установи, на базі якої проводилось дослідження, мету та завдання дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, апробацію результатів дисертаційного дослідження та кількість публікацій.

Аналіз літератури побудований на достатній кількості джерел. У цьому розділі містяться дані про популяційну частоту, механізми виникнення, варіанти класифікацій, характерну супутню патологію при досліджених аномаліях. Детально проаналізовано патофізіологію ураження органів і систем, залучених до патологічного процесу при кожній з аномалій, а також викликані цими ураженнями перинатальні наслідки. Надана вичерпна

інформація про розвиток та сучасний стан пренатальної діагностики вивчених вад з акцентом на ультразвукові дослідження. Представлено сучасні напрямки прогнозування клінічних наслідків за результатами ультразвукових досліджень, основні проблеми і невирішені питання.

У розділі «Матеріал та методи дослідження» авторка представляє клініко-анамнестичні дані вагітних жінок, наслідки вагітностей за наявності вродженої діафрагмальної кили та вад передньої черевної стінки у плода, місце цих вад у структурі патології, діагностованої у відділенні. Детально описані протоколи ультразвукових досліджень та обчислень. Також в цьому розділі представлені власні розробки, на які отримано патенти на винахід: спосіб визначення відповідності розмірів легень терміну вагітності, спосіб визначення ступеня гіпоплазії легень, спосіб визначення ступеня герніяції печінки до грудної клітки, спосіб оцінки відповідності об'єму евентрованих органів об'єму черевної порожнини плода при гастрошизисі. Описана методологія визначення об'єму легень при тривимірному ультразвуковому дослідженні та метод термін-незалежної оцінки відносних розмірів омфалоцеле. У розділі охарактеризовані методи статистичної обробки результатів дослідження.

У третьому розділі наведені результати досліджень, які стосувались вродженої діафрагмальної кили: частота супутньої патології та її характеристика, результати ехографічної оцінки вмісту грудної клітки плода в різні терміни вагітності, дослідження основних предикторів негативних перинатальних результатів (антенатальна загибель плода, неонатальна та дитяча смерть), постнатально верифіковані анатомічні варіанти патології і можливості їх пренатальної ідентифікації. Авторкою значно розширено та деталізовано класифікаційний спектр позиції шлунка, показані патерни у локалізації інших гернійованих органів при різних варіантах, обчислено частоту несприятливих результатів при різних варіантах розташування шлунка. Визначено раннє формування гіпоплазії легень, поєднання її ступеня із обсягом абдомінальних органів, транслокованих до грудної клітки, а також

залежність рівнів летальності від показників прогностичних легеневих індексів. Продemonстрована гетерогенність за ступенем герніації печінки до грудної клітки у плодів з діафрагмальною килою, визначена питома вага різних ступенів герніації, відповідні розміри легень та постнатальні наслідки. Найважливішими ехографічно-анатомічними предикторами визнано супутні вади інших органів, правобічну килу, герніацію печінки тяжкого ступеня, окремі варіанти позиції шлунка, зменшення розмірів легень та багатоводдя. Визначені порогові показники прогностичних індексів та діагностична ефективність індексів і анатомічних маркерів.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений комплексній пренатальній діагностиці гастрошизису. Виявлено відсутність хромосомних аномалій при гастрошизисі у плода та мінімальну частоту інших вад розвитку (з можливістю пізньої маніфестації останніх). Проаналізовано характерну ехосеміотику органів черевної порожнини (евентрованих та інтраабдомінальних), продемонстровано зростання частоти патологічних знахідок в III триместрі вагітності. Представлена значна гетерогенність згідно ступенів вісцераабдомінальної диспропорції, визначені особливості постнатальних клінічних даних для груп з відсутньою, помірною та вираженою диспропорцією, зокрема зростання частоти ураження евентрованої кишки, питомої ваги етапної хірургічної корекції та більшу летальність.

У п'ятому розділі представлені результати комплексних пренатальних обстежень при омфалоцеле у плода. Виявлено найбільшу серед трьох патологій частоту хромосомних аномалій, зокрема трисомій 18 і 13, та найбільшу кількість супутньої структурної патології. Охарактеризовано гетерогенність анатомічних варіантів вади за розміром та килевим вмістом. Підтверджено ефективність запропонованого розподілу на групи згідно розмірів омфалоцеле – відмінністю складу кили, частоти хромосомних аномалій, додаткових вад розвитку, а також постнатальних наслідків (етапна корекція і летальність).

Шостий розділ містить описання прогностичних моделей для вродженої діафрагмальної кили та гастрошизису, результати розрахунків ймовірності несприятливих наслідків у досліджених групах, дані про ефективність розроблених моделей та клінічні приклади їх використання. Також у розділі представлені дані щодо переваг клінічного використання персоніфікованої оцінки прогнозу при вроджених вадах розвитку для вибору тактики спеціалізованої допомоги новонародженому.

Останній розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить підсумки основних результатів і обговорення наукових положень дисертації. Авторка проводить аналіз отриманих результатів, порівнює їх зі світовими літературними даними.

Висновки відповідають поставленим завданням, логічно впливають із проведених досліджень, конкретні та обґрунтовані.

Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах, отриманих в процесі дослідження, і можуть бути використані лікарями – фахівцями пренатальної ультразвукової діагностики, акушерами-гінекологами, дитячими хірургами.

У додатках містяться алгоритми пренатальних досліджень та алгоритми оцінки прогнозу при вродженій діафрагмальній килі, гастрошизисі і омфалоцеле у плода.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях та авторефераті, особистий внесок у них автора

За матеріалами дисертації опубліковано: 36 друкованих праць: 21 стаття у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 8 у науково-практичних виданнях; 3 тези у матеріалах міжнародних зарубіжних конгресів; отримано 4 деклараційні патенти України на винахід.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені на багатьох науково-практичних конференціях і конгресах в Україні і за кордоном.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації та автореферату, щодо їх змісту та оформлення

Дисертаційна робота написана за класичною схемою, виконана на високому методичному рівні, побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р., і складається з усіх необхідних розділів. Отримані висновки відповідають поставленим завданням, використані методики дослідження – сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення та структура дисертації й автореферату відповідають основним встановленим до них вимогам. Серед загальних зауважень – окремі орфографічні та стилістичні помилки в тексті дисертації.

Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає, але є питання для дискусії:

1. Які способи впровадження результатів цього дослідження у широку клінічну практику були би оптимальними?
2. Яке місце методів 3D-оцінки тяжкості ураження у загальному протоколі обстеження омфалоцеле, гастрошизису і діафрагмальної кили з урахуванням доступності, складності освоєння і практичного значення?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичному і практичному значенню робота повністю відповідає вимогам, встановленим ДАК МОН України до докторських дисертацій.

Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія».

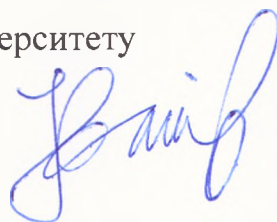
ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ганни Олександрівни Гребініченко «Пренатальна ультразвукова діагностика вродженої діафрагмальної кили та вад розвитку передньої черевної стінки», яка представлена на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», є самостійною, закінченою науковою працею, яка містить нове науково обґрунтоване вирішення актуальної проблеми у галузі променевої діагностики в перинатології: авторкою розроблені методологічні засади пренатальної ультразвукової діагностики та персоніфікованого прогнозу клінічних наслідків при вродженій діафрагмальній килі, омфалоцеле та гастрошизисі у плодів з метою оптимального вибору тактики ведення вагітності, пологів та неонатального періоду. Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», а також профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.11.

За напрямком досліджень, актуальністю теми, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, науковою новизною і практичним значенням, обсягом, формою та повнотою викладення даних відповідає вимогам пп. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 27 липня 2013 р. (зі змінами), що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія», а її авторка заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри променевої діагностики ФДПО
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького, д.мед.н.



Ю.А. Іванів

Підпис професора Ю.А.Іваніва засвідчую

Вчений секретар Львівського
національного медичного університету
ім. Данила Галицького



С.П. Ягело