

ВІДГУК

офіційного опонента, керівника відділу внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», члена-коресп. НАМН України, доктора медичних наук, професора Медведя В. І. на дисертаційну роботу Ошовського В. І. «Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю акушерство та гінекологія – 14.01.01

Актуальність обраної теми дисертації. Внутрішньоутробна асфіксія плода залишається «terra incognita» і своєрідним викликом для науковців усього світу. Ще на початку 20-го сторіччя було висунуто концепцію «Everest in Utero», яка мала на меті констатацію такого факту: плід, перебуваючи в утробі матері, навіть під час нормального гестаційного процесу знаходиться в стані «відносної гіпоксемії», котра, однак, не призводить до його ураження, а радше є компенсаторною реакцією, що дозволяє зберігати гомеостаз та зменшувати потреби міокарду та мозкових структур у кисні під час несприятливих внутрішньоутробних подій. З іншого боку, такий механізм робить вкрай складним, а іноді й унеможлиблює, пошук тонкої грані переходу між умовно фізіологічним та патологічним статусом.

Соматичні материнські проблеми здатні впливати як безпосередньо на стан плода, так і чинити опосередкований вплив через зміни у плацентарному комплексі. Отже, стан організму вагітної також набуває цілком окресленої ролі у «внутрішньоутробному добробуті» і, згідно з сучасними підходами материнсько-плодової медицини, має бути адекватно оцінений та врахований при формуванні перинатального прогнозу.

Незважаючи на численні наукові публікації щодо проблем інвазивної та неінвазивної діагностики стану плода, велику кількість технічних та

аналітичних аспектів не можна вважати остаточно затвердженими. Залишаються відкритими питання моніторингу стану плода при ранній та пізній реалізації гіпоксемії, супровід після внутрішньоутробних втручань, прогнозування перинатальних втрат у другій половині вагітності.

Враховуючи все вище вказане, дисертаційна робота Ошовського Віктора Івановича, присвячена важливій проблемі акушерства – зниженню частоти перинатальних втрат шляхом оптимізації прогнозування, діагностики та моніторингу загрозливих станів плода, є актуальною, а напрямок, до якого ця праця належить – сучасним та перспективним.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Ошовського В.І. є фрагментом науково-дослідних програм кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ імені П.Л.Шупика “Розробка індивідуального перинатального супроводу в жінок із факторами високого репродуктивного ризику” (№ державної реєстрації 0111U009695, термін виконання 2013-2017) та «Оптимізація комплексної оцінки стану плода» (№ державної реєстрації 011U222466, термін виконання 2017-2021). Дисертант був співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Наукова новизна отриманих результатів. Робота має беззаперечну наукову цінність. У ній автором отримано низку нових наукових даних, найважливішими з яких є:

- на підставі проведених експериментальних досліджень виявлено відмінності у метаболічних процесах в стані гострої та хронічної гіпоксемії плода;
- встановлено порівняльні технічні характеристики інструментарію для інвазивних втручань та удосконалено методики його застосування;
- самостійно розроблено та впроваджено оптимізований метод актографії з урахуванням циркадних ритмів плода;
- розроблено та впроваджено семантичний підхід до інтерпретації даних КТГ;

- запропоновано нові критерії оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індекс варіабельності та кардіо-васкулярний індекс, які виявилися інформативними у прогнозуванні плодових втрат;
- розроблено мультифакторну модель прогнозування перинатальних втрат та ангіо-плацентарних ускладнень;
- розроблено комплексну програму моніторингу стану плода, що включає біохімічні, кардіотокографічні та ехоскопічні методи, й доведено її ефективність щодо зменшення перинатальних втрат;
- запропоновано новий підхід до супроводу пацієток з високим рівнем співвідношення sFlt-1/ PlGF.

Практичне значення результатів дослідження полягає в можливості зменшити рівень перинатальної захворюваності та смертності завдяки впровадженню в клінічну практику комплексної програми розширеного моніторингу стану плода. Крім того досягнуто зниження частоти ускладнень після проведення інвазивних внутрішньоутробних втручань.

Розроблено та впроваджено модель передбачення акушерських катастроф у групі високого перинатального ризику, яка складається з біохімічних, ультразвукових, кардіотокографічних критеріїв, а також алгоритм лікарського супроводу таких пацієток, рекомендації для цільової групи щодо спостереження за станом плода та інших аспектів поведінки під час вагітності й пологів.

Отриманий протягом виконання дисертації досвід став основою для подальших науково-практичних розробок і впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю України інноваційних методів дослідження.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі. Обсяг проведених досліджень та кількість обстежених пацієток є достатніми для реалізації мети і завдань дисертаційного дослідження. Для вирішення поставлених завдань в процесі наукового дослідження автором виконано такі етапи дослідження: ретроспективний аналіз індивідуальних карт,

історій вагітності та пологів 782 жінок з групи високого перинатального ризику з метою побудови прогностичної моделі; до проспективної когорти для дослідження ефективності запропонованих інновацій та алгоритмів було залучено 580 пацієток, відібраних за ідентичними критеріями; вивчення циркадних ритмів плода включало 300 випадків; порівняння методів кардіотокографії – 240. Клінічне застосування оптимізованих технік відбувалося у Цетрі мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина), а згодом на базі Київського міського пологового будинку №2, Київського міського перинатального центру, Медичного центру ТОВ «Уніклініка» (м. Київ), Клініки генетики репродукції «Вікторія» (м. Київ).

Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, обстеження пацієток, виконано статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано основні положення та висновки дисертації. Використані методи дослідження повністю відповідають завданням дисертації, є достатньо інформативними і відображають характер перебігу вагітності у обстежуваних жінок. Основні положення дисертаційної роботи, сформульовані автором, викладені з урахуванням аналізу джерел сучасної літератури, результатів проведених власних досліджень та мають наукове обґрунтування. Наукові положення, висновки та рекомендації, що висвітлені в роботі, вирізняються науковою новизною та підтверджені клінічною практикою.

Достовірність отриманих результатів підтверджена сучасними методами статистичного аналізу. Висновки та практичні рекомендації базуються на результатах власних досліджень автора, чітко сформульовані у відповідності до матеріалів дисертаційної роботи та містять нові науково-практичні узагальнення. Висновки роботи обґрунтовані і логічно витікають із матеріалу дисертації є аргументованими та повною мірою відповідають вимогам і принципам доказової медицини.

Характеристика роботи

Дисертація Ошовського В.І., є завершеною науковою працею, що побудована за традиційною схемою відповідно до наявних вимог і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота достатньо проілюстрована таблицями і рисунками. Методи досліджень, які були використані дисертантом у роботі, є сучасними, характеризуються високим науковим рівнем і повною мірою відповідають поставленим завданням та не викликають заперечень.

Вступ дисертації відображає актуальність обраної теми, у ньому дисертантом розкрито стан наукової проблеми, обґрунтована доцільність проведення дослідження, зазначено зв'язок обраної тематики з науковими напрямками, чітко визначено мету та завдання дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення роботи. Представлено дані про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження та публікацію за темою дисертації.

Розділ «Огляд літератури» присвячений сучасним уявленням про патогенез патологічних станів плода, інвазивним втручанням, прогнозуванню акушерських ускладнень, моніторингу та оцінці стану внутрішньоутробної дитини. Дисертант використовує дані вітчизняних та іноземних літературних джерел останніх 10 років. Огляд літератури повністю відображає обрану проблематику, містить посилання на невирішені питання та обґрунтовує необхідність подальших досліджень для розробки методів оптимізації інвазивної та неінвазивної діагностики стану плода. Ознайомлення з матеріалами дисертаційної роботи надає підстави стверджувати, що дисертант досягнув поставленої мети та забезпечив виконання поставлених первинно завдань. Огляд свідчить про глибоке знання автором сучасної науково-медичної літератури з проблем, до яких має стосунок дисертація

У розділі «Матеріали і методи» відображена концепція експериментальної частини, представлено дизайн клінічного етапу

дослідження, характеристики залучених груп, висвітлені сучасні методики обстежень, алгоритми прогнозування, моніторингу та супроводу. У даному розділі також описані застосовані автором клінічні, лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Всі використані методики відповідають сучасним вимогам та меті дисертації.

Третій розділ присвячено результатам експериментальних досліджень. У ході експерименту змодельовано гостру та хронічну гіпоксемію плодів з подальшим вивченням відносного поглинання мічених ізотопами молекул глюкози у плаценті, мозку, серці та печінці нормоксемічних і гіпоксемічних плодів овець. У результаті експериментального вивчення метаболічних процесів при різних типах гіпоксемії з'ясовано, що важка гостра гіпоксемія плода в овець призводить до зменшення плацентарного і печінкового венозних кровотоків, без істотного зниження рівня надходження глюкози до цих органів, у той час як у стані хронічної гіпоксемії зниження плацентарної перфузії було пов'язане зі зменшенням плацентарного, пуповинного і дуктального кровотоків, а також централізацією кровообігу без істотного зниження рівня надходження глюкози до печінки та серця.

У четвертому розділі представлено результати експериментального вивчення характеристик інструментарію для інвазивних втручань та їх клінічної апробації. У ході експерименту порівнювали зображення, отримані різною фетоскопічною оптикою. Порівняння зображень показало, що зони візуалізації є практично однаковими у лінзового інструменту діаметром 2 мм та фіброволоконного інструменту діаметром 1 мм, при цьому наявні суттєві відмінності в розмірах отвору в амніотичних мембранах. Рациональність застосування тонкої оптики доведено клінічно при лазерній коагуляції плацентарних анастомозів у випадках синдрому близнюкового перетікання. Окрім того, в ході дослідження проведено оптимізацію техніки амніоцентезу пункційними голками меншого, ніж стандартні, діаметру, доцільність та ефективність використання яких доведено у клінічному випробуванні.

П'ятий розділ присвячено побудові мультифакторної прогностичної моделі прогнозування перинатальних втрат та ангіо-плацентарних ускладнень

на основі даних ретроспективного когортного дослідження. Відібрано та проаналізовано дані 782 вагітних. При проведенні аналізу зв'язку ризику перинатальних втрат з потенційними параметрами використано метод побудови та аналізу багатofакторних моделей логістичної регресії. Визначено ознаки, пов'язані з ризиком перинатальної втрати: наявність у жінки хронічної гіпертензії, преєклампсія при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне), концентрація PAPP-A (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі вагітності, середній пульсаторний індекс (PI) в маткових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, PI в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності. Модель, побудована на відібраних ознаках дозволяє з чутливістю 73,1% та специфічністю 72,7% прогнозувати ризик перинатальної втрати.

У шостому розділі наведено результати трьох проміжних досліджень, що мали на меті оптимізацію моніторингу стану плода (вивчення циркадних ритмів плода, порівняння способів актографії, порівняння бальної та комп'ютеризованої оцінок КТГ), а також обґрунтування алгоритмів супроводу плодів з групи високого перинатального ризику на основі огляду літератури, результатів експерименту, результатів ретроспективного когортного дослідження та пілотних допоміжних досліджень. Алгоритми супроводу базуються на системі комплексного моніторингу, що включає анамнестичний, лабораторний, актографічний, ехоскопічний, кардіотокографічний методи. Той чи інший алгоритм використовувався згідно з результатами розрахунку ризику за мультифакторною прогностичною моделлю та в залежності від наявності антиеритроцитарної сенсibiliзації чи екстрагенітальної патології матері.

У сьомому розділі представлено результати проспективного когортного дослідження, що включило 580 жінок з групи високого перинатального ризику. Критерії включення були ідентичні критеріям відбору ретроспективної когорти. Впровадження комплексного диференційованого підходу дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4.14 [1.42– 12.09], $p=0.009$), знизити частоту ургентних кесаревих розтинів (СШ 1.61 [1.03– 2.49], $p=0.046$)

та зменшити перинатальну смертність (СШ 4.89 [1.09– 21.3], $p=0.041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2.2 [1.06– 4.378], $p=0.045$) у порівнянні з групою пацієнток, відібраних за ідентичними критеріями в ретроспективному дослідженні.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант підсумовує одержані результати, представляє характеристики ефективності розроблених інновацій, проводить оцінку проведеного дослідження та робить відповідні змістовні висновки. При цьому справді доводить, що гідний бути доктором наук, оскільки демонструє глибоку й аргументованість аналізу.

Зроблені дисертантом висновки і практичні рекомендації логічно витікають із завдань дослідження, результатів проведеної роботи, вони є достовірними та науково обґрунтованими. Зауважень щодо оформлення дисертації та первинної документації немає. Дисертаційна робота виконана на достатньо високому методологічному на методичному рівнях, дослідження проведені з використанням сучасних методик. Автореферат дисертації повністю відповідає викладеному матеріалу в дисертаційній роботі.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях. Основні наукові положення і висновки дисертації відображені в 46 наукових працях, у тому числі 22 статтях у фахових виданнях України та періодичних іноземних виданнях (6 – у журналах, індексованих міжнародною базою Scopus), 1 методичних рекомендаціях, 8 тезах в матеріалах конференцій. Дисертант провів значну кількість виступів на вітчизняних та міжнародних конференціях для апробації результатів дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в навчальному процесі на етапах до- і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів, а також у спеціалізованих клініках (відділеннях), які займаються медициною плода.

Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення. Принципових зауважень до дисертації немає. Водночас під час рецензування виникли деякі зауваження, а саме у тексті зустрічаються стилістичні помилки, які не зменшують її цінності. Для більш наочного висвітлення отриманих результатів, деякі з таблиць варто було подати у вигляді рисунків.

У процесі рецензування виникли наступні запитання, на які хотілося б отримати відповіді у процесі наукової дискусії:

1. Чи існують переваги представленої моделі прогнозування над більшими шкалами ризику або комплексним скринінгом пренатального ризику, запропонованого Фондом Медицини плода, якщо так, то які саме?

2. Чи існує, на Вашу думку, реальна можливість та доцільність рутинного визначення співвідношення sFlt-1/PlGF для прогнозування преєклампсії у другому триместрі вагітності?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Ошовського Віктора Івановича «Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань», виконана у Національному університеті охорони здоров'я України за наукового консультування завідувача кафедри акушерства, гінекології та медицини плода, доктора медичних наук, професора Світлани Іванівни Жук, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій запропоновано нове вирішення наукової проблеми, що полягає у зменшенні перинатальних втрат у жінок високого перинатального ризику шляхом оптимізації інвазивних внутрішньоутробних втручань, створення мультифакторної прогностичної моделі перинатальних ускладнень та профілактиці плодових втрат завдяки застосуванню нових алгоритмів комплексного розширеного антенатального моніторингу.

Дисертація за актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та 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 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. та № 607 від 15.07.2020 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

керівник відділу внутрішньої патології
вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової
НАМН України», член-коресп. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

