

## ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н. Ялинської Тетяни Анатоліївни на дисертаційну роботу **Гребініченко Ганни Олександрівни «Пренатальна ультразвукова діагностика вродженої діафрагмальної кили та вад розвитку передньої черевної стінки»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «променева діагностика та променева терапія»

### **Актуальність обраної теми дисертаційної роботи**

Вроджена діафрагмальна кила та вади розвитку передньої черевної стінки належать до складних комплексних вад розвитку. Ці вади становлять мультидисциплінарну проблему і потребують синхронної роботи спеціалістів ультразвукової пренатальної діагностики і медицини плода, фахівців з клінічної та лабораторної генетики, спеціалістів інших сучасних методів променевої діагностики, насамперед, МРТ, акушерів-гінекологів, лікарів інтенсивної терапії новонароджених, дитячих хірургів, кардіологів.

Однак, незважаючи на прогрес в методах діагностики і лікування, летальність при цих вадах залишається високою, що пояснюється тим фактом, що в патологічний процес залучені різні органи і системи та досить часто вади цієї групи поєднуються з іншою патологією – вадами розвитку і хромосомними аномаліями. Летальність серед новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною килою, наприклад, залежить від ступеня гіпоплазії легень, яка виникає і прогресує пренатально, і не може бути скорегована.

Спектр анатомічних варіантів при даних вадах розвитку, та відповідно пренатальної і постнатальної клінічної картини, є дуже широким. Наслідки варіюють від повного одужання після корекції до інвалідності та смерті. В таких випадках хірургічна корекція не призведе до одужання пацієнта. Клінічна картина може змінюватись в динаміці вагітності, що потребує системного методичного підходу до пренатальних ультразвукових обстежень і вимірювань. Розміри плода зазнають кардинальних змін протягом вагітності, їх традиційна оцінка порівнянням з нормограмами не завжди дозволяє охарактеризувати патологічний процес, що в свою чергу потребує використання інших підходів та термін-незалежної оцінки патологічного процесу. Існує багато інших невирішених питань та потреба в більш

точній комплексній оцінці ВДК та вад ПЧС, тому актуальність обраного напрямку дослідження не викликає сумніву.

У даній дисертаційній роботі удосконалені заходи комплексного пренатального обстеження плодів з вродженою патологією ПЧС та ВДК з акцентом на уніфікацію, стандартизацію та персоніфікацію протоколів ультразвукового дослідження. Відповідно до мети дослідження, якою автор поставив підвищення ефективності ультразвукової пренатальної діагностики вродженої діафрагмальної кили та вад розвитку передньої черевної стінки у плода шляхом уніфікації та індексації досліджень, створення системи прогнозування для персоніфікованої оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу та оптимального вибору тактики ведення вагітності та новонародженого. Для досягнення мети автором були поставлені цілком адекватні задачі.

#### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Пренатальна диспансеризація та прогнозування перинатальних ускладнень у плодів та новонароджених з вітальними вадами розвитку» № державної реєстрації 0108U001053, термін виконання 2007-2010 рр., «Дослідити пренатальний стан легенів плода при вродженій, спадковій та іншій патології» № державної реєстрації 0111U002059, термін виконання 2011-2013 рр., «Розробити нові критерії пренатальної діагностики і тактику ведення багатоплідної вагітності з урахуванням специфічних та неспецифічних ускладнень» № державної реєстрації 0114U003092, термін виконання 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, термін виконання 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, термін виконання 2017-2019 рр.

## Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна даної роботи полягає в тому, що вперше в Україні представлено результати комплексних пренатальних обстежень великої вибірки тяжких вроджених вад розвитку – діафрагмальної кири, гастрошизису і омфалоцеле. Зокрема проаналізовані типові супутні аномалії, а також особливості ультразвукової візуалізації в різні терміни вагітності. З урахуванням характеру топографічного розташування органів грудної клітки та черевної порожнини представлено детальну ультразвукову семіотику анатомічних варіантів даної патології. Крім того, у роботі, вперше розроблені принципи уніфікованих пренатальних ультразвукових вимірювань для оцінки ключових анатомічних структур грудної клітки та черевної порожнини, що залучені до патологічного процесу. Також були розроблені індекси для термін-незалежної оцінки стану плода. При порівнянні даних пренатальних обстежень та постнатальних клінічних наслідків визначені прогностично несприятливі предиктори для кожної аномалії.

Автором представлено моделі для індивідуального прогнозування при ВДК та вадах ПЧС на основі порівняння пренатальної клінічної картини та перинатальних наслідків. Автором розроблено метод пренатальної оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку (патент на винахід UA 120568) та продемонстровано його важливе клінічне значення. Крім того, визначено ранній прояв гіпоплазії легень у плодів з ВДК, ступінь якої залежить від анатомічного варіанту вади та доведено наявність тісного зв'язку між показниками термін-незалежних легневих індексів та рівнем летальності після народження з визначенням порогових показників. В роботі вперше розроблена ефективна прогностична модель з врахуванням математичних та анатомічних маркерів, що дозволяє проводити стратифікацію плодів на 3 диспансерні групи згідно прогнозу постнатальних наслідків.

Автором запропоновано термін-незалежний спосіб оцінки відносних розмірів кири, а також уточнено класифікаційний розподіл, а також визначено найбільш впливові прогностичні маркери. У роботі вперше запропоновано спосіб пренатальної оцінки ступеня вісцero-абдомінальної диспропорції у плодів з гастрошизисом як маркера тяжкості патологічного процесу, а також вперше розроблена ефективна прогностична модель, яка враховує математичні та анатомічні маркери і дозволяє вирізняти пацієнтів з тяжким варіантом патології.

Науково-обґрунтований уніфікований алгоритм пренатальних обстежень плодів з вродженою діафрагмальною кілою та вадами передньої черевної стінки, який дозволяє детально описати пренатальну клінічну картину в конкретному випадку, визначити прогноз життєздатності, надати відповідні рекомендації родині та суміжним фахівцям для оптимального вибору тактики ведення вагітності, пологів та неонатального періоду узагальнив результати дисертаційного дослідження. Слід зауважити, що саме використання запропонованого алгоритму в рамках мультидисциплінарних діагностично-організаційних заходів дозволяє запобігти проведенню оперативних втручань у пацієнтів з несприятливим прогнозом, та призводить до зниження післяопераційної летальності.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що в щоденну практику спеціалістів із пренатальної діагностики впроваджені нові діагностичні методики для високоінформативного ультразвукового обстеження плодів з ВДК та вадами ПЧС. Краще ідентифікувати анатомічний варіант патології в конкретному випадку дозволяє впроваджений детальний опис ультразвукової семіотики. Крім того, для максимально точної індивідуалізованої оцінки постнатальних перспектив запропоновані прогностичні індекси та ефективні прогностичні моделі.

Результати досліджень можуть використовуватись жіночих консультаціях з кабінетами УЗД в перинатальних центрах, відділеннях пренатальної діагностики і медицини плода, медико-генетичних центрах, перинатальних центрах та інших родопоміжних установах, тому числі у відділеннях хірургії новонароджених.

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

Наукові положення, висновки, рекомендації, які є результатом виконаної роботи, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, логічно витікають з власних даних.

Завдання, поставлені здобувачем для досягнення мети роботи, вирішені за допомогою сучасних методів діагностики та математики. Статистичні методи є адекватними поставленим завданням.

Достовірність даних не викликає сумнівів, оскільки отримані результати базуються на комплексному обстеженні 24390 вагітних групи високого ризику, із

яких відібрано 265 випадків ВДК, 175 – гастрошизису та 174 – омфалоцеле, тобто дотримано якісної та кількісної репрезентативності.

Загалом всі розділи написані чітко, цілеспрямовано, логічно. В роботі простежується виважений погляд на проблему, здатність автора до аналізу та синтезу. Висновки дисертації відповідають меті та завданням дослідження.

Робота не містить плагіату.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях, особистий внесок у них автора**

Матеріали дисертації викладені у 36 наукових працях, з них 21 стаття у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 8 - у науково-практичних виданнях; 3 тез у матеріалах конгресів за кордоном. На розробки, які є частиною дисертаційної роботи отримано 4 деклараційні патенти України на винахід. Дисертантом самостійно визначено основний напрямок, мету і завдання дослідження. Автор самостійно або у складі консиліуму проводила ультразвукові дослідження вагітних жінок з вродженими вадами розвитку у плода. Автором зібрано та детально проаналізовано фото-і відео-архів випадків патології у плода. Крім того, автору належить ідея розширеної класифікаційної системи позиції шлунку, способу оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку при діафрагмальній килі та способу визначення ступеня гіпоплазії легень. Безпосередньо автором сформульовано принципи детальної ультразвукової оцінки ключових анатомічних структур з визначенням ступеня тяжкості патологічного процесу, а також ідеї, що лягли в основу побудови математичних прогностичних моделей. Публікації, опубліковані у співавторстві не містять конфлікту інтересів. Основні положення дисертації представлені у вигляді доповідей на науково-практичних заходах, в тому числі за кордоном.

### **Структура дисертації.**

Дисертація побудована за класичним типом, викладена на 341 сторінці комп'ютерного тексту (обсяг основного тексту – 270 сторінок), містить вступ, огляд літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел, який включає 385 найменувань (65-кирилицею, 320 латиною; займає 42 сторінки).

**У вступі** обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження.

**В огляді літератури** висвітлено основні анатомо-клінічні характеристики, а також можливості пренатальної діагностики при ВДК, гастрошизисі та омфалоцеле. Автор проаналізував вітчизняні та закордонні літературні джерела, присвячені етіології, патогенезу, основним анатомічним характеристикам всіх зазначених вад розвитку. Представлено розвиток пренатальної діагностики даних вад розвитку, а також сучасні можливості ультразвукової діагностики у встановленні діагнозу та прогнозуванні постнатальних наслідків. Огляд літератури показав, що питання пренатальної діагностики ВДК та вад розвитку передньої черевної стінки є дуже актуальним. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень є ряд невирішених питань. Знайдені суттєві відмінності постнатальних наслідків при різних вадах в залежності від країни, тому для визначення прогностичної значущості пренатальних маркерів слід проводити власні дослідження. Також недостатньо визначеними є методи ранньої оцінки прогнозу для вибору тактики ведення вагітності на цьому етапі. Важливими напрямками досліджень є удосконалення методів деталізованої оцінки патологічного процесу, що не залежать від термінів вагітності і дозволять отримати повний розгорнутий діагноз та індивідуально визначати прогноз.

Розділ написаний чітко, логічно, проте на мій погляд, є дещо завеликим та може бути зменшений за рахунок загальних даних про епідеміологію, ембріологію, патофізіологію ВДК та вад розвитку передньої черевної стінки. Принципових зауважень немає.

**У розділі 2** представлено дизайн дисертаційного дослідження, характеристика обстежених пацієнтів, описані методи дослідження. Зокрема представлені вперше розроблені методи термін-незалежної оцінки ключових анатомічних структур: методологія тривимірної біометрії легень, печінково-легеневий індекс для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку у плодів з вродженою діафрагмальною килюю, спосіб визначення вісцераабдомінальної диспропорції у плодів з гастрошизисом, та метод визначення відносних розмірів омфалоцеле. Дані методики запропоновані автором вперше, з урахуванням патогенетичних особливостей кожної вади. Зауважень до розділу немає.

У **третьому розділі** автором проведено аналіз результатів комплексної пренатальної ультразвукової діагностики при вродженій діафрагмальній килі у плода. Зокрема показано, що при діафрагмальній килі множинні вади розвитку діагностуються в 24,5 % випадків, хромосомна патологія діагностована в 3,0 %. Частота раннього звернення залежала від наявності супутньої патології. УЗД плодів із ВДК виявили значну кількість анатомічних варіантів за стороною дефекту (лівобічні – 85,7%, правобічні – 12,1%, двобічні та центральні по 1,1 %), за кількістю і об'ємом органів, що були транслоковані з черевної порожнини в грудну клітку. Охарактеризовано особливості УЗ візуалізації органів ЧП і ГК в динаміці вагітності, які можуть впливати на якість діагностики ВДК. За результатами детальної оцінки варіантів топографічного розташування шлунку та інших органів черевної порожнини, транслокованих до ГК у плодів ВДК, запропонована класифікаційна система позиції шлунку. Визначена частота різних ступенів герніації печінки до ГК. Показано зв'язок ступеня гіпоплазії легень та анатомічних варіантів діафрагмальної кили. Доведено, що найбільш значущими ознаками негативного перинатального результату в загальній групі ВДК є супутня патологія плода, сторона дефекту та багатоводдя. При ізольованих лівобічних ВДК найважливіше значення мали позиція шлунку, ступінь герніації печінки та ступінь гіпоплазії легень. Аналіз постнатально верифікованих випадків ВДК визначив, що найбільш тяжкими варіантами патології є комунікуючі правобічні дефекти, та комунікуючі лівобічні з одночасною герніацією в ГК кишечника, шлунку і печінки. Важливою частиною дослідження було визначення типових варіантів позиції шлунку, характерних для кожного анатомічного варіанту, що надасть можливість їх кращої пренатальної ідентифікації.

Принципових зауважень до розділу немає.

У **четвертому розділі** автором представлено аналіз комплексної пренатальної діагностики при гастрошизисі. Показано, що частота супутньої патології плода при цій ваді є невеликою, ізольована патологія визначається в переважній більшості випадків (86,3 %). Частота раннього звернення становила 56,0 %. Кількість анатомічних варіантів при ГШ згідно евентрованих органів була обмежена трьома типами: у складі конгломерату найчастіше визначались петлі кишечника (94,9 %), евентрація кишечника та шлунку виявлена в 3,4 %, печінки, кишечника та шлунку в 1,7 %. В III триместрі вагітності, у порівнянні з II триместром, мало місце достовірне

зростання частоти виявлення таких ознак як розширення інтраабдомінальних та евентрованих петель кишечника, дистопії шлунку та гастромегалії, затримки росту плода, маловоддя та багатоводдя. Вісцеро-абдомінальна диспропорція була відсутньою у переважній більшості плодів з ГШ в II триместрі (80,5 %), і лише у 40,7 % плодів в III триместрі. Виразна диспропорція в III триместрі визначалась достовірно частіше ніж в II 23,1 % проти 2,5 %,  $p < 0.0001$ ). Показано анатомічне підґрунтя екстремально низьких та високих значень індексу ВАД. Визначено, що для прогнозування негативного загального клінічного результату (летальність) серед живонароджень найбільш впливовими маркерами є виразна вісцеро-абдомінальна диспропорція (ВАД), гастромегалія, зміни стінок евентрованого кишечника, та багатоводдя. Пренатально визначений показник ВАД асоціювався з частотою виявлення змін евентрованих органів постнатально, типом оперативної корекції та летальністю. Летальність становила 6,3 % в групі з відсутньою, 13,6 % в групі з помірною, та 35,7% в групі з виразною ВАД.

У **п'ятому розділі** автором представлено результати комплексної пренатальної діагностики при омфалоцеле у плода. Показано, що при цій ваді має місце вкрай висока частота хромосомних аномалій (24,1 %) та множинних вад розвитку (38,5 %). Частота раннього звернення вагітних жінок при ОЦ у плода дорівнювала 79,3 %, і була максимальної серед трьох досліджених вад розвитку. Продемонстровано значну варіабельність як за розмірами ОЦ, так і за типом і кількістю органів, що були транслоковані з черевної порожнини у склад киля. Найчастіше виявлялось ОЦ малих розмірів (33,7 %), на другому місці ОЦ великих розмірів (28,2 %), потім ОЦ середніх (21,5 %) та гігантських розмірів (16,6 %). Характерним для ОЦ малих розмірів була найбільша серед чотирьох варіантів частота ХП (45,5 %), при чому кила містила лише петлі кишечника. В групі з гігантським ОЦ більш, ніж в половині випадків, мали місце тяжкі анатомічні зміни (повна або часткова герніація шлунку одночасно з кишечником та печінкою) і в 70,4 % визначались МВВР. Виявлено структурні зміни мішка ОЦ в 14,7 % випадків, які можуть заважати оцінці розмірів та вмісту ОЦ. Для прогнозування негативного загального клінічного результату (летальність) серед новонароджених з омфалоцеле найбільш впливовим прогностичним маркером виявилась супутня патологія плода (ВШ 59,4; 95% ДІ 2,4-1472,4) та загалом великі+гігантські розміри ОЦ ВШ (15,0; 95% ДІ 1,1-198,0). Мали+середні розміри ОЦ



асоціювались зі зниженням вірогідності негативних клінічних наслідків (ВШ 0,07; 95% ДІ 0,005-0,88). Одномоментне занурення вмісту ОЦ з радикальною пластикою ПЧС було проведено в 100,0 % при ОЦ малих розмірів, в 81,8 % при ОЦ середніх розмірів, і в жодному випадку при ОЦ великих та гігантських розмірів. Формування вентральної грижі проведено в цих групах в 0,0 %, 18,2 %, 25,0 % та 50,0 % відповідно, потреба у використанні штучних матеріалів для формування комбінованої вентральної грижі виникла в 75,0 % при ОЦ великих розмірів та в 50,0 % при ОЦ гігантських розмірів. Летальність становила 20,0 % при ОЦ малих розмірів, 0,0 % при ОЦ середніх розмірів, та по 50,0 % в групах ОЦ великих та гігантських розмірів.

У **шостому розділі** представлено розроблені комбіновані моделі прогнозування клінічних наслідків при ВДК та ГШ у плода, з трьома ступеням імовірності прогнозу настання негативних наслідків (високою, середньою та низькою). Математичні моделі розроблені на основі методу покрокового дискримінантного аналізу; вони враховують анатомічні ультразвукові характеристики та значення прогностичних індексів. Для ВДК були включені асоційована патологія, сторона дефекту, позиція шлунку, ступінь герніації печінки, ступінь гіпоплазії легені, затримка росту плода і маловоддя. Для ГШ були включені асоційована патологія, ступінь ВАД, гастромегалія, розширення евентрованих та інтраабдомінальних петель кишечника, затримка росту плода та багатоводдя. Використання запропонованого автором удосконаленого комплексного пренатального обстеження дозволяє сформулювати розширений детальний діагноз у конкретного пацієнта, з урахуванням всіх особливостей анатомічного варіанту патології, визначити тяжкість патологічного процесу (ступінь герніації печінки та гіпоплазії легень при ВДК; ступінь вісцеро-абдомінальної диспропорції при гастрошизисі), та розрахувати прогноз постнатальних наслідків. Ця інформація може використовуватись мультидисциплінарним консилиумом для визначення плану ведення вагітності та пологів. Результатом впровадження представлених розробок в роботу кінік ДУ «ШАГ НАМУ» призвело до зниження післяопераційної летальності при ВДК та ГШ в 1,8 рази.

У **розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження** дисертант ретельно аналізує отримані дані та порівнює їх з даними літератури. Автор

аргументовано подає свою точку зору на дану проблему. Є пропозиція додати узагальнений алгоритм пренатальних обстежень плода з ВДК, вадами ПЧС.

**Висновки та практичні рекомендації** в повному обсязі обґрунтовані результатами досліджень, сформульовані чітко, відповідають меті та завданням наукової роботи.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Загальні зауваження були виправлені у ході роботи (незначні стилістичні та орфографічні помилки, скорочення, які потрібно додати в перелік скорочень, помилки в нумерації рисунків).

Виникли деякі питання, які є більш дискусійними та не носять принципового характеру, а саме:

1. В яких випадках при ВДК, гастрошизисі та омфалоцеле пропонується термінове переривання вагітності?

2. Методом МРТ також можливо провести вимірювання об'єму легень у плодів з ВДК з визначенням прогнозу. В яких випадках вагітна потребує обов'язкового дообстеження плоду методом МРТ?

3. Чи описаний в літературі феномен візуалізації жовчного міхура та шлунку поруч з сечовим міхуром при герніації до грудної клітки плода тільки кишечника, з локалізацією шлунку у черевній порожнині?

### Висновок

Дисертаційна робота Гребініченко Ганни Олександрівни «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, променева терапія» є самостійною закінченою науково-дослідною працею, що містить рішення актуальної проблеми сучасної медицини - підвищення ефективності ультразвукової пренатальної діагностики при вродженій діафрагмальній килі та вадах розвитку передньої черевної стінки у плода шляхом уніфікації та індексації досліджень, створення системи прогнозування для персоналізованої оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу і оптимального вибору тактики ведення вагітності, пологів та неонатального періоду.

Зміст опублікованих робіт відповідає темі дисертації, а сама робота відповідає спеціальності 14.01.23 – «променева діагностика та променева терапія».

За напрямком досліджень, актуальністю теми, новизною, теоретичним та практичним значенням, робота відповідає вимогам щодо докторських дисертацій, викладених у пункті 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 23.07.2013 із урахуванням змін, внесених згідно Постанові Кабінету Міністрів від 19 серпня 2015 року за № 656, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «променева діагностика та променева терапія».

Завідувач відділенням променевої діагностики  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої  
кардіології та кардіохірургії МОЗ України», д.мед.н.

Т.А.Ялинська

Підпис д.мед.н. Ялинської Т.А. засвідчую  
Учений секретар ДУ «Науково-практичний  
медичний центр дитячої кардіології та  
кардіохірургії МОЗ України», к.мед.н.



В.А. Ханенова