

ВІДГУК

офіційного опонента, доцента кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Загородньої О.С. на дисертаційну роботу аспірантки Теплої Ірини Валеріївни «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями», представлену до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина», що подана до разової спеціалізованої вченої ради, утвореної при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів.

Багатоплідні вагітності завжди були пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ускладнень та морбідності як матерів, так і новонароджених. Навряд на сьогоднішній день існує можливість вплинути на фактори, які сприяють збільшенню кількості вагітностей двійнями. Тенденція до народження дітей після досягнення певної економічної стабільності та незалежності, тобто в більш старшому віці, зберігається в розвинутих країнах світу. Допоміжні репродуктивні технології дали змогу завагітніти багатьом жінкам, які раніше з різних причин не могли цього зробити. Очевидним є те, що перенесення двох ембріонів дає більше шансів на успіх штучного запліднення. Більшість жінок, які завагітніли двійнями, розглядають це як позитивний фактор. Це і можливість отримати одразу двох дітей, і уникнути недешевого процесу повторного штучного запліднення. Хоча на міжнародному рівні зараз розглядається питання доцільності проведення запліднення одним ембріоном, не можна виключити, що економічний аспект візьме гору і збережеться практика перенесення двох та більше ембріонів. Тому дослідження, присвячені удосконаленню ведення багатоплідної вагітності, матимуть все більше завдань.

Унікальність різностатевих двієнь полягає в тому, що двоє плодів з різним генетичним набором перебувають в одному середовищі. Це дає можливість оцінити вплив генетичних факторів на розвиток плодів.

На практиці макроскопічне обстеження плацент обмежується їх зовнішнім оглядом. Не впроваджена система швидкого обстеження з використанням об'єктивних методів.

Недостатньо повно вивчений вплив рівню статевих гормонів та вітаміну D у вагітних жінок та пуповинній крові новонароджених на тривалість вагітності та масу новонароджених.

Беручи до уваги все вище сказане, актуальність вибраної теми дослідження можна вважати безумовною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано під час навчання в очній аспірантурі, вона є фрагментом планової наукової роботи кафедри Акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями» (№ державної реєстрації 0117U007349). Здобувачка є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

В дисертаційній роботі проаналізовано особливості перебігу перинатального періоду при виношуванні різностатевих двієнь. Упор зроблений на термінах їх спонтанного розродження. Виявлена тенденція до більш ранніх пологів при різностатевих двійнях порівняно з термінами, які за міжнародними консенсусами вважаються оптимальними, тобто пов'язані з мінімальною перинатальною летальністю та найнижчою частотою спеціальних освітніх потреб в майбутньому.

Показано, що передчасні пологи можуть бути зумовлені недостатніми рівнями прогестерону, естрадіолу та вітаміну D у матерів. Отримані данні дозволили авторці запропонувати методику подовження терміну вагітності шляхом призначення вітаміну D та прогестерону. Дисертанткою вивчений вплив рівня статевих гормонів в крові матерів та пуповинній крові новонароджених на їх масу. Рівень тестостерону в пуповинній крові хлопчиків

з різностатевих двієнь позитивно корелював з їх масою при народженні. Маса дівчат з різностатевих пар, навпаки, корелювала з рівнем прогестерону в пуповинній крові та крові їх матерів.

Дисертанткою показано, що більше, ніж в половині випадків розродження різностатевих пар відбувається з використанням кесарева розтину і пояснені причини цього. Авторка наголошує на доцільності зменшення кількості кесаревих розтинів, адже не у всіх випадках вони обґрунтовані.

В роботі висловлена думка стосовно залежної від статі функціональної спроможності плацент. Це підтверджується більшою масою плодів чоловічої статі як в середині різностатевих двієнь, так і дихоріальних одностатевих чоловічих пар порівняно з одностатевими жіночими.

Морфометричні дослідження плацент різностатевих пар виявило прямий зв'язок їх мас з масою новонароджених. Вперше отримані цікаві дані впливу геометричної форми плацент та розташування місця фіксації пуповини до плацентарного диску на масу плодів. Досліджуючи це питання, дисертантка удосконалила комплексний підхід до проведення вимірювань, запропонувала вимірювати нові показники, які раніше ні ким не використовувалися.

В роботі обґрунтована доцільність уточнення класифікації місць фіксації пуповини до плацентарного диску.

Дослідження залежних від матерів факторів, що впливають на масу плодів, продемонструвало найбільше значення наявності прееклампсії, терміну розродження та кількість вагітностей в анамнезі.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Данні, отримані здобувачем Теплою І.В., покращують розуміння особливостей перебігу перинатального періоду при різностатевих двійнях. Вони вказують на необхідність проведення моніторингу рівнів статевих гормонів та вітаміну D у жінок, вагітних різностатевими двійнями, що дасть змогу своєчасно провести заходи профілактики передчасних пологів.

Поглиблене розуміння впливу плацент на масу малюків. Показано, що не тільки маса плацент, але і їх геометрична форма та зміщення місця фіксації пуповини від центру плацентарного диску впливають на масу новонароджених. Чим ближче форма плаценти до кола, тим більшу функціональну спроможність вона демонструє. Доведено, що важливий вплив на функціональну здатність плаценти має не тільки абсолютна відстань точки фіксації до неї пуповини, а і напрямок її зміщення. Більший вплив на ангіоархітектоніку плаценти має збільшення відстані вздовж максимальної осі плацентарного диску.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати і положення дисертаційної роботи Теплої І.В. доцільно широко використовувати в клінічній практиці.

Запропонована авторкою методика попередження передчасних пологів при різностатевих двійнях дасть змогу обирати оптимальний час розродження, проводити пологи в оптимальний період. Для цього в третьому триместрі потрібно проводити рутинний моніторинг рівнів вітаміну D та прогестерону у матерів.

Розроблена комплексна та всебічна схема макроскопічного обстеження плацент дозволить достатньо швидко та з використанням об'єктивних критеріїв оцінити їх стан. Вона вказує на показники, які потрібно досліджувати в третьому триместрі вагітності за допомогою УЗД.

Класифікаційні функції, розраховані в роботі, можуть виконувати роль інструменту прогнозування відповідності маси подів міжнародним стандартам.

Основні практичні та теоретичні результати дослідження застосовуються в навчальному процесі кафедри Акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, а також впроваджені в клінічну практику акушерських відділень КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації.

Основні наукові положення дисертації, висновки та рекомендації, які сформульовані у дисертації, є обґрунтованими. Достовірність отриманих матеріалів базується на достатній кількості клінічних спостережень (загалом 440 жінок, що виношували двійні, з них 186 вагітних різностатевими двійнями), використанні сучасних, інформативних, об'єктивних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, адекватній всебічній статистичній обробці отриманих результатів. Мета і завдання дослідження сформульовані чітко, дизайн дослідження сформований коректно. Висновки відповідають завданням, базуються на результатах дослідження та включені у практичні рекомендації. Враховуючи все вище зазначене, обґрунтованість та достовірність наукових результатів дисертаційної роботи не викликають сумніву.

Особистий внесок здобувача у виконання роботи.

Здобувачкою проведено ретельний аналіз літературних даних по проблемі. Авторка роботи спільно з науковим керівником сформулювала мету та завдання дослідження. Дисертантка особисто проводила клінічне та інструментальне обстеження вагітних та дітей, морфометричне дослідження плацент, збирала та аналізувала дані, брала участь у веденні та розродженні переважної кількості жінок. Здобувачка самостійно виконала статистичну обробку даних, зробила їх теоретичне узагальнення, написала висновки та практичні рекомендації. Частина публікацій Тепла І.В. зробила самостійно, частину у співавторстві зі співробітниками кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. Здобувачкою особисто оформлені усі розділи дисертації.

Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій.

Дисертаційна робота Теплої І.В. «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями» написана за класичним зразком. Дисертація викладена на 192 сторінках друкованого тексту, складається із

анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку використаних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури і додатків.

Перевірка роботи на плагіат не виявила останнього.

Анотації українською та англійською мовами займають 16 сторінок, дають повне уявлення про проведену роботу, закінчуються ключовими словами та списком публікацій за темою дисертації.

Вступ містить усі необхідні елементи: обґрунтування актуальності вибраної теми, мету, завдання та методи дослідження, його об'єкт та предмет, зв'язок роботи з плановими темами кафедри акушерства і гінекології, відомості щодо наукової новизни та практичної значущості роботи, визначає особистий внесок авторки, наводить дані про оприлюднення матеріалів роботи, кількість публікацій, структуру і обсяг дисертації.

В огляді літератури (розділ 1) проведено аналіз накопиченого масиву знань з досліджуваної проблеми. Розділ висвітлений на 28 сторінках, містить два підрозділи. Перший присвячений епідеміології та причинам виникнення багатоплідної вагітності. В другому розглянуті особливості протікання вагітності та розродження двієнь. Критично осмислені фактори, які впливають на тривалість вагітності двійнями. Значна увага приділена дослідженням ролі плацент в розвитку двієнь. Проаналізовані результати дослідження рівня статевих гормонів та ролі недостатності вітаміну D при багатоплідній вагітності. Висвітлені сучасні підходи до розродження двієнь. Розділ написаний конкретно, чітко, загострена увага на невирішених питаннях. Принципових зауважень по ньому немає. Використані сучасні вітчизняні та іноземні джерела, переважно за останні 5 років, що відповідають темі і напрямкам дослідження.

У розділі 2 представлені матеріали і методи дослідження. В першому підрозділі «Матеріали дослідження» дана загальна характеристика обстеженої групи. В другому «Методи дослідження» детально описані клінічні, лабораторні і інструментальні методи. Особлива увага приділена висвітленню

морфометричних досліджень плацент. Підрозділ дуже добре ілюстрований. В кінці наведено обґрунтування використання методів статистичної обробки даних.

Розділ 3 присвячений особливостям перебігу перинатального періоду різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь. В ньому три підрозділи. В першому проведено порівняльний аналіз особливостей перебігу пологів дихоріальних діамніотичних різностатевих двієнь з дихоріальними одностатевими двійнями. Авторка не виявила різниці в термінах спонтанних вагінальних пологів при різних видах двієнь. Проте середній термін пологів дихоріальних діамніотичних двієнь виявився меншим за консенсусно визнаний оптимальний.

Результати біохімічного дослідження пуповинної крові різностатевих дихоріальних діамніотичних близнюків та їх матерів представлені в другому підрозділі. Знижений рівень вітаміну D, прогестерону та естрадіолу у жінок, які народили в термін до 37 тижнів, дозволив запропонувати призначення вітаміну D та прогестерону для продовження терміну вагітності дихоріальних двієнь до досягнення оптимального терміну розродження. Продемонстрована ефективність запропонованого підходу.

Дисертанткою виявлений більш високий рівень прогестерону, естрадіолу та тестостерону в пуповинній крові новонароджених порівняно з кров'ю матерів. Прямий зв'язок знайдений між масою дівчат та рівнем прогестерону. Маса хлопчиків залежала від рівня тестостерону.

Третій підрозділ присвячений способам розродження різностатевих двієнь та порівняльному аналізу маси плодів. Показано, що менше половини жінок з різностатевими двійнями (43%) розроджені природнім шляхом. В першу чергу, це зумовлене неголовним передлежанням першого плода – 30,1% спостережень. При виборі способу розродження авторка вважає за доцільне, в першу чергу, орієнтуватися на передлежання першого плода. У відповідності до сучасних підходів, всі двійні з головним передлежанням першого плода не залежно від передлежання другого потенційно можуть бути розроджені через

природні пологові шляхи. В обстеженій дисертанткою групі таких пар було 63,5% і 61,0% з них розроджений вагінально. Отримані авторкою дані показують доцільність та можливість вагінального розродження таких двієнь. Висловлюється думка, що при наявності провайдерів пологів з досвідом розродження жінок з неголовним передлежанням плодів, можна суттєво збільшити відсоток розродження через природні родові шляхи.

Дисертанткою досліджена маса малюків на момент народження. Чітко продемонстровано, що вона більше у дихоріальних двієнь порівняно з монохоріальними, що вказує на більшу ефективність двох плацент перших порівняно з однією у других. Статистично достовірно важчими були малюки чоловічої статі. Авторка пояснює цей феномен більшою функціональною активністю плацент чоловічих плодів. Цікавим є факт більшої маси плодів, яких виношували сурогатні матері. Повторна вагітність і відбір здорових жінок на роль сурогатних матерів можуть бути причиною цього. Прийнято вважати, що затримка росту плода та дискордантність плодів більше притаманні монохоріальним двійням, проте проведені дослідження демонструє, що ця проблема є актуальною і для дихоріальних близнюків. Показово, що в дискордантних різностатевих парах важчим був плід чоловічої статі.

Розділ викладено на 24 сторінках, ілюстровано 10 рисунками та 11 таблицями. Розділ підсумовується 6 висновками. Суттєвих зауважень немає.

У розділі 4 авторкою представлені результати вивчення особливостей плацентації при дихоріальних діамніотичних двійнях. Він складається з чотирьох підрозділів. В першому порівнянні результати морфометричного дослідження 68 пар плацент різностатевих двієнь з 32 парами одностатевих двієнь жіночої статі та 35 парами одностатевих двієнь чоловічої статі. Дисертанткою запропонований оригінальний спосіб вимірювання геометричних параметрів плацент з використанням цифрових фотознімків. Це суттєво підвищує точність вимірювань, обчислення площі, визначення центральної точки плацентарного диску і дає змогу проводити їх в більш комфортних умовах. В разі необхідності, існує можливість повторно

переглянути зображення, провести коректування або виміряти додаткові показники. Досліджена безпрецедентно велика кількість геометричних параметрів, деякі з них, такі як циркулярність та округлість, вивчалися вперше.

Виявлено сильну кореляцію між масою плацент та вагою новонароджених. Зазначені вагові показники корелювали практично зі всіма параметрами, що характеризують форму плацент. Цікаво, що в різностатевих двійнях хлопчики були менш залежними від геометрії плацент. Показово, що маса дітей при народженні залежала від об'єму плацент. В роботі вперше доведено, що чим ближче форма плацентарного диска наближається до кола, тим більшою буде маса новонародженого. А якщо циркулярність помножити на площу плацентарного диску, то позитивна кореляція з масою новонароджених та масою плацент набуває найбільшої сили. Авторка пояснює це впливом вказаних параметрів на функціональну здатність плаценти. Висловлена думка стосовно того, що різниця в масі плацент може грати провідну роль у розвитку дискордантності маси тіл плодів при дихоріальних двійнях.

В другому підрозділі розглянуті особливості плацент та фіксації пуповини у дихоріальних двієнь. Зрощення плацент виявлено майже у половини дихоріальних двієнь. Показано, що сумарна маса двох окремих плацент перевищувала масу зрощених. Зрощення плацент авторка розглядає як один з факторів фіксації пуповини не в центральній частині плацентарного диску. Несиметричне зрощення може бути однією з причин дискордантності росту плодів.

Дисертанткою уточнена класифікація місця фіксації пуповини до плацентарного диску. Пояснення авторки виглядають логічними. Частота аномальної фіксації пуповини була більшою чим при одноплідній вагітності. Меншу масу плацент при ексцентричній фіксації до них пупкових канатиків здобувачка пояснює погіршенням кровопостачання.

Вперше досліджений вплив вектору зміщення точки фіксації канатика на масу плацент та новонароджених. З'ясовано, що достовірно більший вплив має переміщення вздовж більшої осі плацентарного диску.

Показано, що аномальна фіксація пуповини на 55% підвищує ризик розродження шляхом кесарева розтину.

В третьому підрозділі проведена оцінка ефективності визначення фето-плацентарного індексу. В дискордантних парах він виявився більшим у важчих малюків.

Завершує розділ регресійний аналіз факторів, що впливають на масу плода. В роботі доведено, що майже 70% варіабельності ваги при народженні дихоріальних близнюків залежить від чотирьох простих вимірювань. А саме маса плаценти, об'єм плаценти, ступінь відхилення точки фіксації пуповини від центру плаценти вздовж її довшої та коротшої вісі.

Це найбільший розділ власних досліджень. Він викладений на 40 сторінках, ілюстрований 17 таблицями та 32 рисунками. Принципових зауважень до нього немає.

Розділ 5 присвячений визначенню впливу показників, пов'язаних з матір'ю, на масу близнюків при народженні. Дисертанткою проведений множинний дискримінантний аналіз для визначення того, які фактори, пов'язані з матір'ю, впливають на відповідність маси тіла при народженні міжнародним стандартам. Його результатом стало створення функцій, за допомогою яких можна класифікувати масу нових новонароджених. Виявлено, що найбільшу дискримінанту здатність мають відсутність прееклампсії, термін розродження та кількість вагітностей в анамнезі.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» наведено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи, що висвітлює теоретичну та практичну значимість отриманих результатів дослідження. Дисертантка узагальнює та інтерпретує результати власного дослідження і порівнює їх із результатами інших дослідників і даними, що висвітлені у літературі.

Розділи «Висновки» сформульовані в 8 положеннях, відображають найбільш значимі результати власних досліджень, є обґрунтованими,

11
відповідають меті за завданням дослідження. Практичні рекомендації (їх 4) доцільні, конкретні, можуть бути легко впроваджені в практичну медицину.

Список літератури містить 308 джерела, з них 11 кирилицею та 297 латиницею. Більшість публікацій за останні п'ять років. Робота ілюстрована 58 рисунками та 34 таблицями.

Додатки містять додаткові матеріали, на які авторка посилається в основному тексті: шкали, стандарти, консенсусні визначення та перелік публікацій за темою дослідження.

Аналіз повноти висвітлення матеріалів дисертації в наукових публікаціях.

За матеріалами дисертаційної роботи Теплої І.В. опубліковано 11 праць. З них 4 статті опубліковані в фахових наукових виданнях, одна стаття в журналі, який індексується Scopus, одна в періодичному виданні країн Євросоюзу. Дисертантка є співавторкою 1 глави в монографії, опублікованій в країні Євросоюзу, четверо тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій

Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації.

За змістом, дизайном дослідження, обсягом та оформленням дисертаційна робота відповідає темі, спеціальності 222 – Медицина та вимогам МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт на ступінь доктора філософії. Позитивно оцінюючи здобутки дисертанта, потрібно вказати на деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінність, зокрема: у роботі зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, окремі таблиці переобтяжені цифровим матеріалом з різним ступенем достовірності.

Інших принципових зауважень немає.

Під час розгляду роботи в рамках дискусії до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Іноді при дихоріальній вагітності плаценти настільки щільно зростаються, що виникають сумніви стосовно того це дихоріальна або монохоріальна вагітність. Яким чином ви проводили диференційну діагностику у таких випадках?
2. Чи має якесь значення оцінка геометричних показників плацент, їх мас та маси новонароджених на подальший розвиток дітей?
3. Чи виявили Ви зв'язок між будовою плацент та маси при народженні на майбутній розвиток дітей?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Теплої Ірини Валеріївни «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – охорона здоров'я, 222 – медицина, виконана при науковому керівництві д. мед. н., професора Ткаченка Андрія Володимировича, є завершеною, кваліфікаційною і самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам, пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина", за вирішення актуального завдання клінічного акушерства – оптимізації ведення перинатального періоду у жінок, вагітних різностатевими

дихоріальними діамніотичними двійнями, шляхом оцінки особливостей їх гормонального фону та впливу на термін розродження та масу плодів особливостей розвитку їх плацент.

Офіційний опонент:

доцент кафедри

акушерства та гінекології №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук, доцент

 О.С. Загородня

