

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри «Сестринська справа» Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, д.мед.н., професора Заболотнова В.О. 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

1. Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми дисертаційного дослідження є безсумнівною. Кількість багатоплідних вагітностей не тільки збільшилася за останні десятиріччя, а і очікувано буде продовжувати зростати. Вагітність двійнями зумовлює вищий ризик виникнення материнських ускладнень, перинатальної морбідності та летальності, в той же час тактичні питання ведення таких вагітностей не повністю вирішені. Дослідження різностатевих двієнь може пролити світло на фактори, що впливають на внутрішньоутробний розвиток плодів, оскільки це гарантовано дизиготні двійні, тобто мають не ідентичний генетичний набір. З іншого боку, на них впливають ідентичні умови перебування в матці. Взаємовиключаючі результати представлені в різних дослідженнях стосовно впливу рівня статевих гормонів та вітаміну D в крові жінок, вагітних двійнями, та пуповинній крові їх плодів на тривалість вагітності і масу новонароджених та їх плацент. Макроскопічне дослідження плацент досі не стало рутинним методом обстеження. Це може бути зумовлене неоднозначними результатами, отриманими різними авторськими колективами, стосовно впливу особливостей їх розвитку на зростання плодів, затримку росту плодів та дискордантність маси їх тіл. Для введення в повсякденну клінічну практику макроскопічного дослідження плацент потрібно застосування певного універсального алгоритму досліджень, які не

займають багато часу та дають об'єктивні дані. Це дозволить провести адекватну статистичну обробку останніх, оцінити значущість отриманих результатів для передбачення подальшого розвитку дітей, прогнозування ускладнень перинатального періоду. Одночасно можна буде порівняти результати ведення вагітності та розродження, отримані різними групами дослідників.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація Теплої І.В. «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями» виконана згідно з планом підготовки науково-педагогічних працівників під час навчання в очній аспірантурі на кафедрі Акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями» (№ державної реєстрації 0117U007349). Здобувачка є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

3. Новизна досліджень та одержаних результатів

Дисертанткою виявлена тенденція до більш раннього спонтанного розродження жінок з різностатевими двійнями порівняно з терміном, який вважається оптимальним згідно з міжнародними консенсусами.

Авторкою показано, що причиною передчасних пологів при різностатевих двійнях можуть бути дефіцит вітаміну D та знижений рівень прогестерону та естрадіол у матерів.

В роботі обґрунтована доцільність застосування вітаміну D, в дозах залежних від рівня його дефіциту, та прогестерону для подовження терміну гестації та наближення його до найбільш безпечного в плані виникнення перинатальних ускладнень та оптимального з точки зору перспектив подальшого розвитку дітей.

Здобувачка статистично довела однакову вірогідність виникнення затримки росту плодів у монохоріальних та дихоріальних двієнь.

Дисертанткою показано, що функціональна здатність плацент вища у плодів чоловічої статі оскільки маса хлопчиків перевищувала масу дівчат як в середині різностатевих пар, так і одностатевих чоловічих пар порівняно з одностатевими жіночими.

Заслуговують на увагу запропонована дисертанткою методика морфометричного обстеження плацент з використанням цифрової фотофіксації та комп'ютерної обробки зображень.

Вперше запропонована оригінальна методика оцінки місця фіксації пуповини до плацентарного диску, яка дозволяє отримати об'єктивні цифрові дані і провести статистичну обробку результатів.

Отримані нові дані стосовно впливу геометричної форми плацентарного диску та розташування місця фіксації до нього пуповини на масу плодів та плацент.

Авторкою уточнена класифікація варіантів фіксації пуповини до плацентарного диску.

В дисертаційному дослідженні доведено, що при застосуванні допоміжних репродукційних технологій перебіг перинатального періоду не відрізняється від природнього запліднення.

Дисертанткою показано, що при ретельному підборі сурогатних матерів не виникають додаткові проблеми з вагітністю та народженням, а маса двійнят перевищує масу дітей несурогатних матерів.

Вперше доведено, що серед залежних від матерів факторів, які впливають на масу плодів, найбільше значення мають прееклампсія, термін розродження та кількість вагітностей в анамнезі.

Відповідно до експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, останнього не виявлено.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи аспірантки Теплої І.В. поглибили розуміння впливу стану плацент на розвиток дихоріальних двієнь, в першу чергу, різностатевих. З'ясовані зв'язки між геометричною формою плацентарних дисків, їх об'ємом та масою, а також особливостями фіксації до них пуповини, з одного боку, та масою новонароджених, з іншого.

Продемонстрована можливість пролонгації, при необхідності, терміну гестації різностатевих двієнь шляхом призначення матерям вітаміну D в дозі, залежній від ступеню недостатності цього вітаміну.

Показано, що при дихоріальних двійнях проблема затримки росту плодів є не менш актуальною, ніж при монохоріальних. Підтверджена статева залежність функціональної активності плацент.

Основні практичні та теоретичні результати дослідження застосовуються при навчанні курсантів на кафедрі Акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

5. Практичне значення результатів дослідження

Основні наукові положення дисертації аспірантки Теплої І.В. підлягають широкому використанню в клінічній практиці.

Запропонований алгоритм макроскопічного обстеження плацент та удосконалені методи вимірювання з легкістю можуть бути виконані в акушерських стаціонарах.

Обґрунтована доцільність оцінки стану плацент близнюків в третьому триместрі вагітності і визначено, які показники потрібно досліджувати.

Доведена доцільність рутинного моніторингу рівня вітаміну D та прогестерону в третьому триместрі вагітності у жінок, які виношують двійні, та запропонована проста методика подовження терміну гестації з урахуванням рівня вітаміну D.

Розроблені авторкою класифікаційні функції дають змогу прогнозувати

відповідність плодів міжнародним стандартам мас при народженні.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику акушерських відділень КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

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

Висновки, зроблені авторкою за результатами дослідження, базуються на обстеженні 440 жінок, вагітних двійнями, з них 186 різностатевими дихоріальними діамніотичними. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки.

Дисертанткою застосовані сучасні інформативні методи дослідження: УЗД, кардіотокографія, біохімічні аналізи. Залучення цифрових технологій при обстеженні плацент максимально збільшило його точність та достовірність. Фотофіксація дозволяє переглянути результати та, за необхідності, провести додаткові вимірювання. Самі вимірювання проводяться в більш комфортних для дослідника умовах.

Методика імуноферментного аналізу, використана при визначенні рівня статевих гормонів та вітаміну D в материнській крові та пуповинній крові близнюків, дозволяє отримувати достовірні та точні результати.

В роботі авторка посилається на сучасні, схвалені на міжнародному рівні, класифікації та критерії: шкала Апгар, міжнародні стандарти маси тіла новонароджених, ступені різниці маси тіла близнюків.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням адекватних та різноманітних статистичних методів. Наукові результати ілюстровані 34 таблицями та 58 рисунками.

7. Загальна характеристика змісту і структури дисертації

Дисертаційна робота Теплої І.В. побудована в традиційному для клінічних робіт стилі. Матеріал викладений на 192 аркушах комп'ютерного тексту, з них 146 сторінок основного тексту (8 сторінок повністю заповнені

рисунками). Дисертація складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури за темо дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 308 джерел (11 кирилицею, 297 латиною), переважно за останні п'ять років, та чотирьох додатків. Робота добре ілюстрована 58 рисунками та 34 таблицями.

Дисертація розпочинається із анотації на українській і англійській мовах та ключових слів.

У вступі, відповідно до рекомендацій ДАК, авторка послідовно розкриває актуальність обраної теми дослідження, його мету і завдання. Продемонстрований зв'язок роботи з науково-дослідною роботою кафедри Акушерства і гінекології №1. Представлені мета, завдання, об'єкт, предмет та використані методи дослідження. Викладені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Вказані публікації за темою роботи, апробація матеріалів дисертації та персональний внесок здобувача.

У розділі 1 – «Сучасний стан проблеми ведення пацієнтів з різностатевими двійнями» (аналітичний огляд літератури), який складається з 2 підрозділів, детально висвітлені епідеміологія та причини виникнення багатоплідної вагітності, роль допоміжних репродуктивних технологій в збільшенні кількості двієнь, варіанти формування різних видів двієнь. Авторка акцентує увагу на підвищеному ризику виникнення ускладнень та передчасних пологів при багатоплідній вагітності, а також особливостях протікання вагітності при двійнях. Проведений критичний аналіз існуючих публікацій стосовно впливу недостатності вітаміну D та рівнів статевих гормонів на протікання вагітності та розвиток плодів. Дана вичерпна інформація відносно досліджень, присвячених впливу плацент на розвиток двієнь. Проаналізовані сучасні підходи до розродження дихоріальних діамніотичних двієнь.

Підсумовуючи результати дослідження літературних джерел,

дисертантка вказує на те, що не всі аспекти протікання перинатального періоду при двійнях вирішені, не з'ясовано наскільки сильно допоміжні репродуктивні технології і сурогатне материнство впливають на нього, остаточно не з'ясована роль дефіциту вітаміну D та рівнів статевих гормонів у затримці росту плодів та термінах розродження. Не вивчені питання можливості використання результатів макроскопічних досліджень плацент та залежних від матерів факторів для прогнозування передчасних пологів та народження малих для гестаційного віку плодів.

В цілому розділ написаний добре, матеріал викладений послідовно у доступній формі. Із зауважень можна вказати на деякі невдалі вирази.

Розділ 2, «Матеріали та методи дослідження», складається з двох підрозділів. В першому, «Матеріали дослідження», наведені загальні результати обстеження та ведення перинатального періоду у 440 жінок з різними варіантами двієнь. Проведено порівняння протікання вагітності та розвитку дітей 186 різностатевих дихоріальних діамніотичних пар з 189 одностатевими дихоріальними діамніотичними парами та 65 одностатевими монохоріальними двійнями. Статистичні дані представлені у вигляді таблиць та проілюстровані діаграмами. В другому підрозділі, «Методи дослідження», детально висвітлені використані методи обстеження вагітних, новонароджених та їх плацент. Докладно представлений запропонований дисертанткою алгоритм морфометричного обстеження плацент. Підрозділ добре ілюстрований рисунками та фотографіями. В кінці його наведений перелік статистичних методів з обґрунтуванням їх використання.

Розділ 3, «Особливості перебігу перинатального періоду різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь», складається з трьох підрозділів. Перший з них присвячений порівняльному аналізу перебігу пологів дихоріальних діамніотичних різностатевих двієнь з дихоріальними одностатевими та монохоріальними двійнями. Результати продемонстрували відсутність достовірної різниці між різними видами двієнь в термінах спонтанних

вагінальних пологів. В той же час середня тривалість гестації дихоріальних двієнь була дещо меншою за визнаний різними міжнародними консенсусами термін, при якому безпосередній та віддалений прогноз є найкращим.

В другому підрозділі наведені результати вивчення рівня вітаміну D, прогестерону, тестостерону та естрадіолу в венозній крові матерів та пуповинній крові новонароджених з дихоріальних діамніотичних двієнь. Виявлено, що у матерів, які народили в строки до 37 тижнів, була нижчою концентрація вітаміну D, прогестерону та естрадіолу, порівняно з тими, хто народив в термін 37 тижнів та пізніше. Через це авторка робить висновок про необхідність підтримання достатнього рівня вказаних показників для адекватного виношування вагітності і пропонує методіку подовження терміну гестації різностатевих двієнь шляхом призначення вітаміну D та прогестерону. При чому доза вітаміну D вибирається в залежності від ступеня його недостатності. Показано, що рівень статевих гормонів в пуповинній крові перевищував останній в крові матерів. Виявлений прямий зв'язок маси дівчат з рівнем прогестерону, а хлопчиків – з концентрацією тестостерону. Аналізуючи масу новонароджених, авторка обґрунтовує думку стосовно більшої функціональної активності двох плацент в дихоріальних двійнях порівняно з однією в монохоріальних, а також плацент плодів чоловічої статі порівняно з плацентами дівчат. Показано, що застосування допоміжних репродуктивних технологій не впливає на масу новонароджених. Виявлено, що затримка росту плодів є проблемою не тільки для монохоріальних, а і для дихоріальних двієнь також.

В третьому підрозділі проведені аналіз способів розродження різностатевих двієнь та маси плодів при народженні. Показано, що більше половини пацієток (55,4%) з різностатевими двійнями розроджені шляхом кесарева розтину, 43% – через природні пологові шляхи, і в 1,6% випадків проведене комбіноване розродження.

Більшу масу плодів дихоріальних двієнь порівняно з монохоріальними

авторка пояснює кращою функціональною здатністю двох плацент в першій групі порівняно з однією в другій. Превалювання маси плодів чоловічої статі в дихоріальних парах є відбитком статевої відмінності в метаболічній активності плацент. Цікавим є те, що використання допоміжних репродуктивних технологій не впливало на масу новонароджених, а от ретельний відбір жінок для сурогатного материнства міг зумовити статистично достовірно більшу масу близнюків. На відміну від одностатевих дихоріальних пар, затримка росту різностатевих двієнь зустрічалася майже з такою же частотою, як при монохоріальних двійнях.

Підрозділи написані добре, принципових зауважень немає. Узагальнюючі висновки викладені в розділі обґрунтовані.

Розділ 4 «Особливості плацентації при дихоріальних діамніотичних двійнях» привертає особливу увагу. Здобувачко проведений всебічний аналіз зв'язку маси плацент, їх геометричної форми та локалізації місця фіксації пуповини до плацентарного диску з масою дітей при народжені. Перший підрозділ цього розділу присвячений саме порівнянню морфометричних показників плацент при різних типах двієнь. В другому розглянуті особливості плацент та фіксації пуповини у дихоріальних діамніотичних двієнь. Третій підрозділ показує доцільність розрахунку фето-плацентарного індексу. В четвертому проведений регресійний аналіз для оцінки спільного впливу різних факторів на масу новонароджених. Дисертантка виявила сильну позитивну кореляцію між масою новонароджених та масою і площею їх плацент.

Авторкою запропоновані нові оригінальні показники, які характеризують форму плацентарного диску – циркулярність та округлість. Наведені формули їх розрахунку. Цікавість викликає методика обстеження плацент, яка, крім зважування, визначення об'єму та товщини, включає фотографування плацент, калібрування знімків та визначення геометричних показників з використанням безкоштовного доступного програмного забезпечення. Останнє дає змогу більш точно визначити площу плацентарного

диску без апроксимації до площі еліпсу, як це зазвичай робиться, визначити та виміряти більшу вісь та меншу, яка є поперечною до неї. Досі ніким при обстеженні плацент не використовувалася методика визначення центроїду плацентарного диску, як середнього значення координат всіх його точок на осі X та Y. Такий розрахунок можливий тільки при використанні обчислювальної техніки. Запропонований здобувачкою метод визначення вектору зміщення точки фіксації пуповини відносно центру плаценти як різницю їх координат на осі X та Y ніколи раніше не використовувався при морфометричних дослідженнях плацент.

Використання запропонованого підходу дозволило виявити зв'язок маси новонароджених з об'ємом плацент і їх циркулярністю, помноженою на площу. Доведений негативний вплив ступеню та напрямку зміщення точки фіксації пуповини на масу новонароджених. Вперше показано, що важливішим є зміщення вздовж більшої осі плаценти.

В роботі показано, що 69,1% варіабельності ваги при народженні дихоріальних близнюків може бути пояснена чотирма вимірюваннями: маса плаценти, її об'єм, ступінь зміщення точки фіксації пуповини від центроїду вздовж осей X та Y.

Зроблені в кінці розділу висновки повністю підтверджуються отриманими результатами. Розділ ілюстрований великою кількістю рисунків.

Є декілька висловлювань, які можна було б замінити на більш вдалі.

Розділ 5, «Вплив показників, пов'язаних з матір'ю, на масу близнюків при народженні». На його початку представлені результати дослідження середніх антропометричних показників жінок, які народили різностатевих близнюків в термін 37 тижнів та пізніше. З'ясовано, що супутні захворювання або шкідливі звички виявлені трохи більше ніж у чверті з них. Далі проаналізовані залежні від матері фактори, що впливають на масу дітей при народженні. Виявлено, що використання тільки кількісних параметрів не дозволяє провести чітку дискримінацію між групами малюків в залежності від

їх маси. Авторка виявила, що найбільшу дискримінаційну здатність має відсутність у матері прееклампсії, наступним за значенням є термін розродження, потім – кількість вагітностей в анамнезі. Здобувачкою виведені класифікаційні функції, які дозволяють в подальшому класифікувати нові спостереження. Розділ написаний літературною мовою, обґрунтоване застосування використаних статистичних методів.

В шостому розділі проведені глибокий аналіз та узагальнення одержаних результатів і порівняння їх з результатами інших досліджень.

Дисертанткою сформульовані вісім чітких, конкретних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті та завданням дослідження.

Авторкою сформульовані чотири конкретні практичні рекомендації по веденню та розродженню вагітності різностатевими двійнями.

В списку літератури представлено 308 джерел. Більшість з них, 297, латиницею та 11 кирилицею. Переважна більшість публікацій за останні п'ять років.

Чотири додатки включають використані шкали, консенсусні визначення, стандарти та перелік публікацій за темою роботи.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації аспірантка Тепла Ірина Валеріївна опублікувала 11 наукових праць, одна з них – в періодичному виданні, що індексується Scopus, одна – в періодичному виданні країн Євросоюзу, 4 статті – у фахових наукових виданнях України, 1 глава у монографії, опублікованій в країні Євросоюзу, 4 тез у матеріалах наукових форумів. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

9. Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та друкарські помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення отримані в дисертаційній роботі.

10. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. Як ви пояснюєте більший вплив на масу новонароджених зміщення точки фіксації пуповини до плаценти вздовж більшої її осі порівняно з переміщенням вздовж мінімальної осі?
2. Які рубці на матці, з вашої точки зору, не є протипоказанням для вагінального розродження?
3. В роботі часто фігурує термін «центроїд плаценти». Чим він відрізняється від «центру плаценти»?

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Положення та результати роботи, одержані дисертанткою, рекомендуються до впровадження у клінічну практику.

Запропонований здобувачкою алгоритм макроскопічного обстеження плацент, моніторинг рівня вітаміну D, прогестерону, естрадіолу та тестостерону, в третьому триместрі вагітності, а також спосіб подовження терміну гестації рекомендуються для використання в практиці акушерських відділень.

Запропоновані методики є доступними до застосування та економічно доцільними в акушерських стаціонарах будь-якого рівня та жіночих консультаціях.

Розробки, що є в дисертаційній роботі, доречно використати при навчанні студентів медичних вузів та в закладах удосконалення лікарів.

12. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Висновок: 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:

Завідувач кафедри
Сестринська справа
Житомирський медичний інститут»
Житомирської обласної ради,
доктор медичних наук, професор

В.О. Заболотнов

Підпис *Заболотнова В.О.* завіряю
Помічник ректора з кадрової роботи
**ЖИТОМИРСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ**
Житомирської обласної ради

