

ВІДГУК

рецензента, професора, доктора медичних наук Вдовиченка Сергія Юрійовича, на дисертацію Теплої Ірини Валеріївни «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Відомо, що багатоплідні вагітності приблизно в 5 разів збільшують ризик антенатальної гибелі плодів та в 7 разів ризик неонатальної смертності. Материнські ускладнення зростають в 3-7 разів. Найбільші ризики пов'язані з монохоріальними двійнями, проте і дихоріальні діамніотичні не позбавлені ризиків. Реалії сьогодення такі, що з відомих причин (широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій, старший вік жінок, які планують народжувати дітей, активне використання гормональних препаратів при лікуванні безпліддя, расова схильність) значно зросла кількість багатоплідних вагітностей. В Україні вона збільшилась більше, ніж на 40% протягом 1999-2017 рр. При чому допоміжні репродуктивні технології сприяють збільшенню саме дихоріальних діамніотичних двієнь. Незважаючи на те, що обговорюється доцільність пересадки лише одного ембріону, навряд чи можна очікувати суттєвого зменшення кількості дихоріальних двієнь. Тому достатньо гостро стоїть питання вивчення особливостей протікання перинатального періоду при різностатевих дихоріальних діамніотичних вагітностях, дослідження впливу на розвиток плодів рівня статевих гормонів та особливостей формування плацент, оптимізація ведення перинатального періоду та вибору способу розродження. Саме цим питанням присвячена дана дисертаційна робота.

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

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та 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, термін виконання: 2017-2021 роки, керівник НДР – д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України Ткаченко Андрій Володимирович). Дисертантка є співвиконавцем наукової роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Здобувачкою досліджений термін спонтанних вагінальних пологів дихоріальних діамніотичних та монохоріальних діамніотичних двієнь. Якщо у монохоріальних пар він відповідав бажаному, то у дихоріальних двієнь пологи починалися дещо раніше бажаного строку. Авторкою досліджені біохімічні фактори, які можуть впливати на тривалість вагітності дихоріальними діамніотичними двійнями. Ними виявилися рівні прогестерону, естрадіолу та вітаміну D. З'ясування цих обставин дозволило запропонувати методику пролонгація виношування дихоріальних двієнь.

Доведена залежність маси хлопчиків з різностатевих двієнь від рівня тестостерону в пуповинній крові, а дівчат – від рівня прогестерону в пуповинній крові та крові матерів.

В дисертаційній роботі переконливо доведений зв'язок між масою та формою плацент та масою дітей при народженні. Вперше показано яким чином на масу плацент та новонароджених впливає положення місця з'єднання плаценти з пупковим канатиком. Була уточнена класифікація варіантів фіксації пуповини до плаценти.

Здобувачкою продемонстровано, що проблема внутрішньоутробної затримки росту плодів при різностатевих дихоріальних двійнях так само актуальна, як при монохоріальних.

В роботі показано, що більша маса плодів чоловічої статі в дихоріальних парах є результатом кращої функціональної спроможності їх плацент.

Виявлені, пов'язані зі станом матері, фактори, що в найбільшому ступені впливають на масу плодів.

Доведено, що використання допоміжних репродуктивних технологій та сурогатного материнства принципово не впливають на протікання перинатального періоду.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати та положення, отримані в дисертаційній роботі аспірантки Теплої І.В., заслуговують на широке впровадження в клінічну практику на навчальний процес.

Обґрунтована доцільність моніторингу рівня вітаміну D та прогестерону в третьому триместрі вагітності. Для досягнення терміну вагітності 37-38 тижнів у дихоріальних двієнь необхідно використовувати методику пролонгації гестації шляхом призначення вітаміну D в дозах, залежних від наявності недостатності/дефіциту та прогестерону.

Розроблений детальний алгоритм макроскопічного обстеження плацент з максимальною діджиталізацією вимірювань. Запропоновано визначення нових показників, які характеризують форму плаценти та положення точки фіксації пуповини. Він дозволяє проводити дослідження в максимально комфортних умовах, отримати більш точні данні, не складний в оволодінні.

Визначені напрямки роботи для зменшення кількості кесаревих розтинів для розродження дихоріальних двієнь.

Виведені класифікаційні рівняння дозволяють прогнозувати відповідність маси плодів міжнародним стандартам.

Отримані теоретичні та практичні результати наукової роботи використовуються в практичній роботі акушерських відділень КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», а також навчальному процесі кафедри Акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертаційної роботи.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота складається із анотації двома мовами (українською та англійською), змісту, переліку умовних

позначень, вступу, аналітичного огляду літератури за темою дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення.

Вступ написаний за традиційною схемою. В ньому продемонстрована актуальність дослідження, відображений зв'язок дисертації з науковими програмами кафедри, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок авторки, апробація, структура та обсяг роботи.

Огляд літератури демонструє глибоке знання здобувачкою проблеми. Базуючись на аналізі 308 публікацій, більшість з яких за останні роки, авторка відображує сучасне розуміння причин багатопліддя, його епідеміологію, особливості протікання перинатального періоду, роль плацент в зростанні малюків та підходи до розродження жінок. Розділ легко читається, написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

В другому розділі представлені матеріали та методи дослідження. В його першому підрозділі всебічно охарактеризована обстежена група жінок та близнюків. Другий підрозділ присвячений опису застосованих методів дослідження. Розділ добре ілюстрований рисунками та таблицями. В кінці розділу наведені використані статистичні методи з обґрунтуванням їх застосування.

Третій розділ присвячений особливостям перебігу перинатального періоду різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь. В першому підрозділі проведено порівняння різностатевих пар з іншими варіантами двієнь. З'ясовано, що тривалість дихоріальної вагітності до спонтанних вагінальних пологів дещо менша за оптимальну, визначену міжнародними

консенсусами. При чому вищі шанси на передчасні пологи були у різностатевих двієнь.

В другому підрозділі наведені результати дослідження рівня вітаміну D та статевих гормонів в пуповинній крові та крові матерів. Знайдений більший відсоток пацієнок з недостатністю/дефіцитом вітаміну D та менший його середній рівень в групі жінок, що народили передчасно. Аналогічна ситуація спостерігалася і з рівнем прогестерону та естрадіолу. Отримані дані дозволили авторці зробити висновок стосовно необхідності підтримання достатнього рівня вітаміну D та прогестерону для виношування вагітності, а також запропонувати схему введення цих препаратів для пролонгації вагітності. Застосування запропонованої схеми дозволило ефективно пролонгувати тривалість вагітності.

Дослідження рівня гормонів виявило позитивний зв'язок між масою чоловічих плодів з різностатевих двієнь та концентрацією тестостерону в пуповинній крові, а також між масою плодів жіночої статі та рівнем прогестерону в пуповинній крові та у матерів.

Аналізуючи підходи до розродження дихоріальних двієнь, авторка відмічає надто великий відсоток кесаревих розтинів – 57%. Частина з них можна було б уникнути при наявності лікарів з досвідом ведення вагінальних пологів при неголовному передлежанні плодів.

Більшу масу малюків з дихоріальних двієнь порівняно з монохоріальними легко пояснити більшою функціональною здатністю двох плацент порівняно з однією. Новонароджені чоловічої статі з дихоріальних пар були важчими за новонароджених жіночої статі. В якості пояснення цього феномену дисертантка висуває тезу стосовно більшої функціональної придатності чоловічих плацент.

Розділ добре ілюстрований. Суттєвих зауважень не викликає.

В четвертому розділі розглядаються особливості плацентації при дихоріальних діамніотичних двійнях.

При порівнянні морфометричних показників плацент різних варіантів дихоріальних двієнь в першому підрозділі, авторка виявила в усіх групах залежність ваги новонароджених від маси плацент та їх форми. Найсильнішою була кореляція з об'ємом плацент та новим показником, запропонованим дисертанткою, – площею плаценти, помноженою на її циркулярність ($Circ = 4\pi \times \frac{S}{Perim^2}$). Доведено, що чим більше форма плаценти наближається до кола, тим більше маса плода. Виявлено також, що в дискордантних парах середня маса плацент була більшою у важчих дітей. Це наводить на думку, що в розвитку дискордантності маси плодів важливу роль відіграє різний ступінь розвитку плацент близнюків. Проведення вимірювань та розрахунків з використанням цифрових зображень підвищило їх точність. Непряма планіметрія плаценти дає змогу більш прицезійно визначити її площу, периметр, локалізацію та довжину більшої та меншої осі, ніж використання формул для розрахунку параметрів еліпсу.

Другий підрозділ присвячений особливостям плацент та фіксації пуповини у дихоріальних двієнь. Вперше запропоновано визначати центр плаценти як середнє значення координат всіх пікселів фігури. Значна увага приділена диференційній діагностиці між плацентою монохоріальних близнюків та «єдиною плацентарною масою» при щільному зрощенні плацент дихоріальних близнюків, наявності додаткових дольок та варіантам фіксації пуповини. Здобувачка уточнила класифікацію варіантів фіксації пуповини. Аномальна фіксація пуповини мала місце майже в 24% спостережень. Доведено, що плаценти з вираженим зміщенням точки фіксації пуповини від центру мають меншу функціональну активність. Маса плацент з нормальною фіксацією пуповини (центральна та ексцентрична) та маса відповідних їм новонароджених перевищували аналогічні показники в групі з аномальною фіксацією. Крім цього в дослідженні показано, що велике значення грає вектор зміщення. Більш важливо наскільки далеко від центру вздовж максимальної осі плаценти знаходиться проекція місця фіксації. При аномальній фіксації пуповини ризик невідкладних кесаревих розтинів збільшувався на 55%.

Звертає на себе увагу той момент, що в групі одностатевих дихоріальних двієнь майже половина вагітностей була згенерована з використанням допоміжних репродуктивних технологій, а у різностатевих пар ця цифра була в півтора рази більше.

В третьому підрозділі показана незначна прогностична ефективність розрахунку фето-плацентарного індексу.

В четвертому підрозділі представлені результати регресійного аналізу морфометричних показників плацент, що впливають на масу плода. Виведені регресійні рівняння, які дозволяють передбачити масу плодів при народженні. До 85% варіабельності маси тіла дихоріальних діамніотичних близнюків може бути пояснене шляхом оцінки трьох простих вимірювань їх плацент.

В п'ятому розділі авторка продовжила дослідження показників, що впливають на масу новонароджених, але акцентувала увагу на факторах, пов'язаних з матір'ю. Було з'ясовано, що для прогнозування маси плодів мають значення відсутність преєклампсії, термін розродження та кількість вагітностей в анамнезі. Виведені класифікаційні функції, що дають можливість визначити до якої групи відповідно до міжнародних буде належати маса новонароджених. Принципових зауважень до розділу немає.

Узагальненню, аналізу та порівнянню отриманих результатів з даними попередніх досліджень присвячений шостий розділ. В ньому стисло викладені основні результати роботи і проведено порівняння з відомими публікаціями. Розділ написаний лаконічно, демонструє гарну орієнтацію дисертантки в своєму матеріалі та розуміння проблеми.

Висновки дають відповідь на всі поставлені завдання, закономірно витікають з отриманих результатів. Практичні рекомендації дають чіткі інструкції по покращенню ведення перинатального періоду у різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій.

Достатня за об'ємом вибірка, сучасні обстеження та правильно вибрані методи статистичної обробки даних зумовлюють достовірність отриманих авторкою результатів. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Отримані інформовані згоди породіль на участь у дослідженні. Дотримувалися конфіденційності їх особистих та медичних даних, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Автором подано відбитки 11 наукових робіт, у тому числі 1 стаття у виданні, що індексується Scopus, 1 стаття в журналі країн Євросоюзу, глава в монографії, виданій у країні Євросоюзу, 4 статті, опубліковані у фахових виданнях, затверджених МОН України, 4 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

У роботі зустрічаються деякі граматичні помилки, описки, невдалі фрази. Наведені зауваження не носять принципового характеру, легко усуваються та не впливають на зміст дисертації. В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Текст ілюстрований 34 таблицями та 58 рисунками. Авторка демонструє свій високий професійний рівень, переконливо аргументує представлені результати. Принципових зауважень немає.

Під час рецензування роботи в рамках дискусії виникли певні запитання до дисертантки:

1. При порівнянні з літературними даними, частота виникнення аномальної фіксації пуповин при двійнях відрізняється від такої при одноплідній вагітності?

2. Які механізми можуть сприяти аномальній фіксації пуповини?
3. Деякі плаценти можуть мати додаткову дольку. Чи не викликає вона проблем при вагінальних пологах?

Висновок. Дисертаційна робота Теплої Ірини Валеріївни є закінченою кваліфікаційною та 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», і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:
професор кафедри акушерства,
гінекології та медицини плода
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, доцент



С.Ю. Вдовиченко



МОН України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Тідпис: *С. Вдовиченко*
ЗАСВІДЧУЮ
4.06.2022
Заступник секретаря

