

## **РЕЦЕНЗІЯ**

Офіційного рецензента, кандидата медичних наук

кафедри акушерства та гінекології № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова,

доцента Кливака Віталія Васильовича

на дисертацію аспірантки кафедри акушерства та гінекології № 1

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Піскун Аліни Олегівни на тему

**«Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу»**

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

### **Ступінь актуальності обраної теми**

Прееклампсія - це захворювання, характеристики якого не змінювались уже 150 років, з часу визначення та опису основних симптомів цього розладу. Прееклампсія ускладнює приблизно від 5 % до 12 % вагітностей, призводить до материнської смертності в 9-26 % у малорозвинених країнах, та 16 % - у високорозвинених. Щорічно в усьому світі понад 50 тисяч жінок гине в період вагітності через ускладнення, пов'язані з гіпертензивними розладами. На відміну від більшості серйозних ускладнень вагітності, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися у матері десятиліттями (збільшується ризик гіпертонічної хвороби, хронічної хвороби нирок, ендокринної патології, цереброваскулярної патології, патології органів зору) і дитини (підвищується ризик перинатальної смертності, перманентної

інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність).

Незважаючи на велику кількість досліджень з цієї теми, залишається багато відкритих питань щодо етіології та патогенезу преєклампсії. На цей час діагностичні критерії преєклампсії ґрунтуються на неспецифічних клінічних, ультразвукових та лабораторних даних і пропонують низьку предиктивну здатність для несприятливих материнських і фетальних наслідків. Оскільки рівні ангіогенних факторів можливо виявити за тижні до дебюту ускладнень, *in vitro* діагностичні тести на ці біомаркери можуть покращити ранню діагностику та полегшити прогнозування материнських і фетальних наслідків. У 2014 році Сидорова зі співавт. намагалися створити двоетапну предиктивну систему обстеження вагітних із ризиком виникнення ПЕ, проте автори визнають, що не існує універсального рекомендованого маркера, що відіграє центральну роль у патогенезі преєклампсії та може корелювати з важкістю її клінічних проявів і тим часом бути відсутнім під час нормальної вагітності.

Також існує наявний дефіцит препаратів для профілактики патофізіологічного прогресування преєклампсії і лише один препарат, ацетисаліцилова кислота, однозначно запобігає розвитку ПЕ. Систематичний огляд Cochrane показав, що ацетисаліцилова кислота помірно знижує протеїнуричну преєклампсію приблизно на 18 %. Але чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку преєклампсії. І тому існує необхідність в персоналізованому підході до жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії на основі особливостей циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності та плацентарного стану.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукові публікації здобувачки**

Наукові положення, що сформульовані у дисертаційній роботі Піскун А. О., висновки та практичні рекомендації базуються на достатній кількості досліджень. Дисертація має достатній обсяг досліджень, в роботі застосовані сучасні методи обстеження та відповідні види статистичної обробки

результатів, які дозволяють визнати всі висновки, рекомендації та наукові положення представленої дисертаційної роботи обґрунтованими та достовірними, узгодженими з метою та задачами дослідження. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований 24 рисунками та 38 таблицями. Зроблені висновки базуються на сучасних інформативних методах досліджень з використанням коректної статистичної обробки цифрового матеріалу.

Дисертаційна робота частиною напрацювань НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією», а також НДР кафедри акушерства та гінекології № 1 «Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень». Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми. Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України та на базі симуляційного центру під час навчання студентів, інтернів та у програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушер-гінекологів, анестезіологів, на конгресах, вебінарах.

Отримані результати Піскун А. О. відображені у 13 наукових працях, в тому числі – 3 статті у фахових наукових виданнях України, 3 включені до міжнародних наукометричних баз SCOPUS, 5 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів, 1 монографія та 1 Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу» від 6 березня 2023р.

**Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Новизна дисертаційної роботи Піскун А. О. на тему «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу», полягає в тому, що було уточнено наукові дані про фактори ризику виникнення ПП. Було доповнено наукові дані про патологічні зміни вазорегулювальних і циркуляторних механізмів при пізній прееклампсії та отримано принципово нові результати про морфологічні й імуногістохімічні особливості змін у плаценті при пізній прееклампсії.

Уперше було виконано дослідження рівня плацентарного протеїну 13, СЕФР, CD 23 в плаценті жінок із визначенням їх взаємної кореляції при ранній та пізній прееклампсії.

На підставі отриманих даних запропоновані шляхи підвищення ефективної діагностики прееклампсії, а також алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників.

### **Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Отримані в процесі виконання роботи результати дозволили переглянути традиційні погляди на механізми розвитку перинатальної патології з точки зору патогенетичної ролі прееклампсії. Результати дослідження дозволили сформувати диференційний підхід моніторингу вагітності у жінок з прееклампсією та персоналізованого підходу до тактики спостереження й превентивного лікування. Піскун А. О. обґрунтувала необхідність системного підходу до оцінки (ГДЗВ) з подальшою розробкою диференційованої тактики ведення вагітних з прееклампсією. Методологічний підхід до оцінки типологічної характеристики стану кровообігу дозволяє вираховувати вираженість адаптаційно-компенсаторних можливостей кровоплину. В ході дослідження більш детального вивчено патогенез прееклампсії та прогнозування розвитку з урахуванням плацентарного статусу та визначено

біохімічні маркери й удосконалено методику оцінки пізньої прееклампсії. Дисертанткою адаптовано для практичного використання алгоритм обстеження вагітних жінок з урахуванням патогенетичної ролі прееклампсії. Обґрунтована патогенетично-зумовлена профілактика із застосуванням кальцію (600-800мг/добу) та малих доз ацетилсаліцилової кислоти (75мг/добу) у групах ризику починаючи з 11-12 тиж. вагітності. Одержані результати можна вважати достовірними і обґрунтованими, а результати роботи відповідають запланованій меті і завданням дослідження. Наукові висновки, рекомендації та положення сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що дозволило здобувачці обґрунтувати ряд положень, які мають важливе теоретичне та практичне значення.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння  
здобувачем методологією наукової діяльності.**

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні та є завершеним науковим дослідженням. Дисертантка самостійно здійснила аналіз літератури з обраної теми, сформулювала мету і завдання дослідження, проаналізувала клініко-анамнестичні та функціональні показники з урахуванням біомаркерів гестаційної ендотеліопатії, вивчила особливості циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності в жінок із ризиком виникнення прееклампсії, провела порівняльний аналіз патофізіологічних змін у плаценті жінок із ранньою й пізньою прееклампсією та оцінила причини клінічної неефективності профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти і кальцію у даних групах вагітних жінок; провела інформаційно-патентовий пошук. Представлена дисертація побудована за традиційною схемою та містить усі необхідні розділи: вступ, аналітичний огляд літератури, опис об'єктів та методів дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження,

висновки та список цитованої літератури. Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5 років, оформлено згідно з вимогами, переважають посилання на іноземні літературні джерела.

У вступі авторкою висвітлено стан проблеми перинатальних втрат у світі, наголошено роль преєклампсії у розвитку перинатальної патології та материнської смертності, формуванням важкої екстрагенітальної патології у жінок після перенесеної преєклампсії, підкреслена актуальність дисертаційного дослідження, сформульована мета та завдання досліджень, наукова новизна та практична значимість, свідчення про апробацію та публікації за темою роботи.

*Перший розділ роботи – огляд літератури* – являє собою огляд літератури, заснований на глибокому аналізі вітчизняних і зарубіжних джерел. У цьому розділі наглядно демонструється здатність дисертантки визначитися з головним напрямком досліджень. Він викладений на 31 сторінки. Огляд літератури складений логічно, містить інформацію, необхідну для оцінки стану питань, що вивчаються та підводить до необхідності проведення даного дослідження.

У другому розділі „*Матеріали та методи дослідження*” дисертантка дає загальну характеристику контингенту хворих, наводить дизайн дослідження, обґрунтовує критерії включення та виключення із нього, детально описує клінічні, біохімічні, імунологічні, ультразвукові та доплерометричні, гістоморфометричні, імуноферментні методи дослідження та методику оцінки гемодинамічного забезпечення вагітності. Методичний рівень проведеної науково-дослідної роботи є достатньо високим. Наведено повний та точний опис застосованих у роботі методів, використаних інструментів та реагентів. Імпонує дизайн дослідження. Групи пацієнток сформовані таким чином, що проведення порівняльної оцінки критеріїв діагностики стає гранично ясною завданням для дослідника і зрозумілою для рецензента. Грамотно сформульовані критерії включення та виключення вагітних пацієнток в

основну та контрольну групи відповідають міжнародним стандартам, які вимагаються до проведення клінічних досліджень, що не залишає сумнівів у достовірності отриманих результатів. Багатопланова статистична обробка фактичного матеріалу дозволила об'єктивувати отримані клінічні, лабораторні та інструментальні результати дослідження.

*Третій* розділ містить результати ретроспективного (катамнестичні дані) та проспективного дослідження базових показників клініко-анамнестичні дані досліджуваних груп. Розділ має три підрозділи, які демонструють результати комплексного клініко-інструментального та лабораторного обстеження породіль з перинатальними втратами та вагітних з донозологічною та маніфестною акушерською патологією, що обумовлена прееклампсією та порівнянням отриманих даних із групою здорових осіб, а також інформація про результати перинатального скринінгу та базового ультразвукового дослідження. Авторкою достатньо детально були проаналізовані специфічність та чутливість тестів для встановлення прееклампсії, хибно-позитивні та хибно-негативні результати, прогностичні позитивна (ППЦ) та негативна (ПНЦ) цінності. Дисертантка робить важливий висновок, що використання напівкількісного методу визначення мікроальбумінурії у 8.2, ППЦ 95,8% та ПНЦ 95,6%) як скринінгового, дозволять достовірно діагностувати прееклампсію та прогнозувати можливе формування перинатальної патології надалі.

*Четвертий* розділ присвячений сучасним поглядам на адаптацію кровообігу під час вагітності та детальній системній оцінці циркуляторного гемодинамічного забезпечення вагітності при ПП. Піскун А. О. було отримано показники ГДЗВ, які обґрунтували визначення синдрому артеріальної гіперциркуляції в якості гемодинамічного еквіваленту ендотеліальної активності на основі механізму «вислизання» артеріальних судин в автономній (тканинній, органній, регіонарній) та перерозподільній регуляції кровоплину. Розділ добре проілюстрований, методика при допомозі якої була

проведена оцінка гемодинамічного забезпечення вагітності запатентована в Україні.

У *п'ятому* розділі вивчено плацентарний статус у жінок із ранньою та пізньою преєклампсією. Було проведено патогістологічне та імуногістохімічне дослідження. Визначено особливості експресії PP 13, СЕФР, CD 23 в структурах плаценти. Одержані результати свідчать про ускладнений перебіг вагітності розвитком гестозів та преєклампсії.

Дисертанткою встановлено особливості експресії ангіогенних факторів (фактора росту плаценти, судинно-ендотеліального фактора росту, ендогліна; фактора, що інгібує лейкемію) та виробки плацентарного протеїна PP 13.

Оцінку ступеня васкуляризації ворсинчастого хоріона дисертанткою проведено при застосуванні маркера СЕФР, котрий експресується в ендотеліальних клітинах. Оцінка ступеня васкуляризації ворсинчастого хоріона є важливим параметром функціональної активності плаценти. Позитивну імуногістохімічну реакцію з маркером СЕФР визначали в усіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона.

Проведене дослідження показало, що експресія маркера СЕФР у підгрупах з ранньої та пізньою преєклампсією була значно нижчою при зіставленні з групою порівняння (фізіологічна вагітність). При цьому найменшу площу експресії маркера СЕФР у ворсинчастому хоріоні плацент визначали в підгрупі плацент із ранньою преєклампсією, дещо більшою вона була в підгрупі плацент із пізньою преєклампсією, а найбільша площа експресії визначалась у групі порівняння (фізіологічна вагітність).

Проведена дисертанткою імуногістохімічна реакція з маркером CD 23 (вона була негативною в усіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона та синцитіотрофобластах) допомогла зробити висновки, що *помірна преєклампсія* характеризувалась помірною експресією маркерів PP 13, СЕФР трьох типів забарвлення (мембранного, цитоплазматичного, гранулярного) в синцитіотрофобласті ворсин плаценти. Втрата мембранного та гранулярного забарвлення PP 13 та СЕФР в синцитіотрофобласті асоційована з переходом



пreekлампсії від стадії компенсації до стадії декомпенсації, що пов'язано з руйнуванням мембран синцитіотрофобласта та у випадках раннього гестозу. Накопичення РР 13 при пreekлампсії в депозитах плідного фібріноїда з периворсинчастим розташуванням і в ділянці децидуальної пластинки можна вважати додатковим фактором зниженої інвазії трофобласта.

Піскун А. О. проведена оцінка клінічної ефективності патогенетично-зумовленої профілактичної терапії (кальцій та ацетилсаліцилова кислота) при РП та ПП. Оцінка була проведена, як відносно клінічного перебігу вагітності та пологів, так й впливу запропонованих препаратів на основні ланки розвитку пreekлампсії під час вагітності, що були встановлені дисертанткою у попередніх дослідженнях. Дисертанткою доведено, що незважаючи на профілактику ацетилсаліциловою кислотою в групі жінок із РП, відсоток помірної пreekлампсії становив 78,5% та важкої пreekлампсії 21,5 %. Такі результати пов'язані із несвоечасністю (89,3 % профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти було розпочато після 12 тижня гестації: середній термін початку профілактики ацетилсаліцилової кислоти у підгрупі РП становив  $(16 \pm 3,1)$  тижнів вагітності, у підгрупі ПП –  $(16 \pm 1,4)$  тижнів) та нерегулярністю прийому. Дисертанткою показано, що превентивна терапія пreekлампсії потребує чіткого терміну початку (до 12 тижнів) та систематичного прийому препаратів (щоденно).

Піскун А. О. проведено докладний та чіткий аналіз отриманих результатів у зіставленні з даними літератури, що дозволило дисертантці сформулювати 6 наукових висновків. Висновки відображають основні розділи роботи, будучи закономірним підсумком клініко-лабораторного дослідження. Вони логічно обґрунтовані, відповідають меті та завданням наукової роботи, основним положеннями, що виносяться на апробацію.

## **Теоретичне**

**та практичне значення результатів дослідження.**

Результати проведеного завершеного дослідження показали, що вагітні з ожирінням, надмірною масою тіла, серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями сечо-статевої системи мають бути віднесені до групи ризику акушерських і перинатальних ускладнень вже під час першого триместру скринінговими дослідженнями та потребують оцінки ступеня ризику й своєчасної профілактики. З метою оптимізації доклінічної предиктивної діагностики ризику розвитку преєклампсії доцільно визначати гемодинамічний профіль у I триместрі вагітності за допомогою тетраполярної реовазографії із залученням програми Cavascreeen, а у жінок із підвищеним ризиком розвитку преєклампсії рекомендовано визначати плацентарні маркери ангіогенезу для призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою наприкінці першого триместру (11-12 тижнів) із чітким контролем виконання.

Ізольована оцінка лише факторів ризику та результатів доплерометрії не має достатньої ефективності, в подальшому для отримання системного розуміння патогенезу та обговорення центральної ролі плаценти необхідно проведення її патогістологічних змін під час преєклампсії. Ці патоморфологічні відкриття дають можливість зрозуміти вірогідність і важкість віддалених наслідків для плода та самого материнського організму. Однак не дають повної картини для прогнозування без проведення наступного етапу нашого дослідження – імуно-гістохімічного дослідження. Оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного походження дозволила зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої преєклампсії та намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та в подальшій перспективі дозволить розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення вагітних жінок із ранньою та пізньою преєклампсією.

## **Рекомендації що до подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

З метою оптимізації доклінічної предиктивної діагностики ризику розвитку преєклампсії доцільно визначати гемодинамічний профіль у I триместрі вагітності за допомогою тетраполярної реовазографії із залученням програми Cavascreen.

Вагітні з ожирінням, надмірною масою тіла, серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями сечо-статевої системи відносяться до групи ризику акушерських і перинатальних ускладнень, потребують оцінки ступеня ризику та своєчасної профілактики.

Жінкам із підвищеним ризиком розвитку преєклампсії рекомендовано визначати плацентарні маркери ангіогенезу для призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою наприкінці першого триместру із чітким контролем виконання. Превентивна терапія преєклампсії потребує чіткого терміну початку (до 12 тижнів) та систематичного прийому препаратів (щоденно).

### **Відсутність порушень академічної доброчесності.**

Дотримання принципів академічної доброчесності виконано своєчасно та в повному обсязі. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним та станом на 21.11.2023 року отримав 91.78 % автентичності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату. Підчас рецензії дисертаційної роботи Піскун А.О. не було виявлено ознак академічного плагеату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та текстових запозичень.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Піскун Аліни Олегівни на тему: «Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу» виконана на достатньо

високому сучасному методологічному рівні, відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженої наказом МОН України від 12.01.2017р. року № 40. Дисертантка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертаційна робота на тему «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу» є закінченою науковою працею, в якій дано нове вирішення актуального завдання акушерства, що стосується покращення діагностики та менеджменту вагітних жінок із ранньою й пізньою прееклампсією.

Доцент кафедри

акушерства та гінекології № 2

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

кандидат медичних наук

Кливак В. В.