

!

## **ВІДГУК**

офіційного опонента,

професора кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук

**БЕРБЕЦЯ АНДРІЯ МИКОЛАЙОВИЧА**

на дисертаційну роботу

**ПІСКУН АЛІНИ ОЛЕГІВНИ** на тему

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

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.112, що створена згідно до наказу в. о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на

підставі рішення Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 7 від 28 грудня 2023 року з правом

прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації **Піскун Аліни Олегівни** на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22

«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

Незважаючи на те, що ми далеко просунулись у розумінні патогенезу пізньої прееклампсії, до сьогодні немає остаточного консенсусу щодо етіології даного стану. Існує безліч теорій. Та незважаючи на велику кількість досліджень з цієї теми, залишається багато відкритих питань щодо етіології та патогенезу прееклампсії. Оскільки механізми розвитку захворювання залишаються не зовсім зрозумілими, це ускладнює прогнозування та лікування пізньої прееклампсії.

Важливим є вивчення предикторів й різних методів прогнозування розвитку пізньої прееклампсії. На цей час діагностичні критерії прееклампсії ґрунтуються на клінічних, ультразвукових та лабораторних даних. Більшість з

них мають низьку прогностичну здатність щодо несприятливих материнських і фетальних наслідків. Серед інших, увагу вчених привертають ангіогенні фактори. Оскільки зміни рівнів цих факторів можливо виявити за тижні до дебюту ускладнень, діагностичні тести на ці біомаркери можуть покращити ранню діагностику та полегшити прогнозування материнських і фетальних наслідків.

Ізольована оцінка факторів ризику та доплерометрії не має достатньої ефективності. Для отримання системного розуміння патогенезу необхідно виконувати оцінку патогістологічних змін у плаценті під час прееклампсії. Імуногістохімічні маркери плацентарного походження дають можливість зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої прееклампсії та намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах. В подальшому це дозволить розробити диференційовану й персоналізовану тактику ведення пацієток цієї категорії. До того ж існує дуже обмежений вибір препаратів для профілактики патофізіологічного прогресування прееклампсії.

З огляду на вищезазначене, дослідження Піскун Аліни Олегівни є актуальним та спрямованим на удосконалення методики оцінки патогенезу пізньої прееклампсії шляхом визначення показників плацентарного статусу для покращення прогнозування та зниження розвитку пізньої прееклампсії шляхом розрахунку персоніфікованої системи предикції у вагітних жінок із високим ризиком, що в свою чергу дозволить знизити частоту материнських і перинатальних ускладнень.

### **Оцінка наукового рівня дисертації наукових публікацій здобувачки.**

Викладені в роботі наукові положення, висновки та практичні рекомендації добре сформульовані, встановлені на підставі статистично достовірних даних, містять вперше встановлені, уточнені важливі наукові узагальнення, логічно підсумовують проведене дослідження.

Науковий рівень дисертації доволі високий, оскільки дисертанткою було уточнено наукові дані про фактори ризику виникнення пізньої прееклампсії,

їхню діагностичну та прогностичну цінність. Важливим аспектом було і дослідження плацентарного статусу вагітних із різними фенотипами прееклампсії, визначення додаткових факторів ризику перинатальної патології, предиктивної діагностики прееклампсії, особливостям патогенезу та своєчасної терапії для профілактики та лікування прееклампсії.

За темою дисертації опубліковано *13 наукових праць*: 3 статті у фахових наукових виданнях України; 3 статті включено до міжнародної наукометричної бази Scopus; 5 тез, що входять у перелік матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів; 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. та 1 монографія. Результати дослідження апробовані на науково-практичних конференціях та конгресах серед наукової спільноти.

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень» і НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією» (№ державної реєстрації 0121U109141 від 03.03.2021р.). Авторка була співвиконавцем теми. Представлена дисертація на здобуття ступеня доктора філософії висвітлює одну з важливих проблем акушерства та гінекології - прееклампсію.

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

Під час виконання роботи було доповнено наукові дані про фактори ризику виникнення пізньої прееклампсії, патологічні зміни вазорегулювальних і циркуляторних механізмів при пізній прееклампсії.

Також отримано принципово нові результати про морфологічні й імуногістохімічні особливості змін у плаценті жінок із пізньою прееклампсією. Уперше виконано дослідження рівня плацентарного протеїну 13, СЕФР, CD 23 в плаценті жінок із визначенням їх взаємної кореляції при ранній та пізній прееклампсії й на підставі отриманих даних запропоновані шляхи підвищення ефективної діагностики прееклампсії. З метою оптимізації доклінічної предиктивної діагностики ризику розвитку прееклампсії доцільно визначати гемодинамічний профіль у I триместрі вагітності за допомогою тетраполярної реовазографії із залученням програми Cavascreen.

В роботі запропоновано алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників. У жінок із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії рекомендовано визначати плацентарні маркери ангіогенезу для призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою наприкінці першого триместру (11-12 тижнів) із чітким контролем виконання.

Основні положення дисертаційного дослідження Піскун А. О. у повному обсязі викладені в опублікованих працях (3 статті у фахових наукових виданнях України, 3 статті включено до міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 статті в іноземних журналах).

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

Дисертаційна робота Піскун А. О. виконана на сучасному науково-методичному рівні. Одержані результати можна вважати достовірними та обґрунтованими. Результати дисертаційної роботи відповідають запланованій меті та завданням дослідження. Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що в цілому

дозволило здобувачці обґрунтувати ряд положень, що мають важливе теоретичне та практичне значення.

Відповідно до протоколу № 1 від 4 січня 2023 року комісії з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова засвідчено, що проведені дослідження Піскун А. О. не суперечать основним міжнародним біоетичним та правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і відповідних Законів України.

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

Дисертанткою вибрано сучасні та адекватні клінічні, лабораторні, інструментальні, патогістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження для виконання поставлених завдань.

На мою думку, дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним при науковому керівництві д. мед. н., професора Конькова Д. Г. Авторка самостійно провела аналіз літератури з обраної теми, сформулювала мету та завдання дослідження, виконала клініко-лабораторні обстеження вагітних із пізньою прееклампсією, патогістологічні та імуногістохімічні дослідження плацент від жінок із прееклампсією. Безпосередньо авторкою проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові статті. У наукових роботах разом із співавторами участь дисертантки Піскун А. О. є визначальною, матеріали дослідження та висновки належать здобувачці.

**Теоретичне і практичне значення результатів** завершеного дослідження дало можливість доповнити наукові дані в медицині, зокрема в акушерстві щодо патогенезу прееклампсії. Проведене дослідження показало, що жінки з високим ризиком мають бути виявлені ще під час першого триместру скринінговими дослідженнями. Ізольована оцінка лише факторів

ризиком та результатів доплерометрії не має достатньої ефективності і в подальшому для отримання системного розуміння патогенезу та обговорення центральної ролі плаценти необхідно проведення її патогістологічних змін під час прееклампсії. Ці патоморфологічні відкриття дають можливість зрозуміти вірогідність і важкість віддалених наслідків для плода та матері. Однак не дають повної картини для прогнозування без проведення наступного етапу – імуно-гістохімічного дослідження. Проведена оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного походження дозволяє зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої прееклампсії, намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах розвитку пізньої прееклампсії та перспективи розробки диференційованої та персоналізованої тактики ведення цієї категорії пацієнток.

Практичні рекомендації дадуть змогу клініцистам підвищити ефективність діагностики прееклампсії на підставі отриманих даних та алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників предиктивної діагностики та призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліцилової кислоти наприкінці першого триместру (11-12 тижнів).

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Наукові положення, які включають в себе висновки та практичні рекомендації, що сформульовані у дисертаційній роботі Піскун А. О., базуються на достатньому обсязі досліджень. В роботі використані сучасні методи обстеження, статистична обробка результатів, що дозволяє визнати всі висновки, рекомендації та наукові положення обґрунтованими та достовірними, узгодженими з метою та задачами дослідження. Дисертація викладена українською мовою на 157 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власного дослідження, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 222 джерел (з них 17 кирилицею,

214 латиницею), та займає 27 сторінок. У роботі є 3 додатки (обсягом 8 сторінок). Робота ілюстрована 38 таблицями та 24 рисунками.

Джерела використаної літератури відповідають темі дисертації, оформлені згідно міжнародного стилю Vancouver. Зроблені висновки базуються на сучасних інформативних методах досліджень з використанням коректної статистичної обробки цифрового матеріалу.

Простежується логічне викладання матеріалів дослідження по розділах роботи, що свідчать про здатність дисертантки до проведення аналізу.

На початку дисертації наведений «Перелік умовних скорочень», який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації. До позитивних сторін дисертації слід віднести чітке формулювання основних наукових та практичних положень, сучасний методологічний підхід до вирішення поставлених завдань, логічне виділення підрозділів у розділах власних досліджень, якісну ілюстрацію роботи. В дисертації обгрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукове та практичне значення.

У «Вступі» дисертація авторка переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях та конгресах, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

У розділі дисертації «Огляд літератури» представлено ретельно опрацьовані існуючі наукові дані щодо патогенезу виникнення прееклампсії, розділ представлено у формі аналітичного огляду сучасних мета-аналізів. На підставі проаналізованих даних здобувачка вказує, що в наш час механізми, які стоять за розвитком прееклампсії, залишаються не зовсім зрозумілими, що ускладнює прогнозування та лікування пізньої прееклампсії. Наприкінці розділу є узагальнюючий висновок, який є свідченням компетентності та обізнаності дисертантки щодо викладеної проблеми. Огляд літератури

побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації. Список використаних джерел містить 222 найменування (з них 17 кирилицею) і свідчить про вміння дисертантки працювати з літературою, добре володіти нею, методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена вивченню патогенезу виникнення прееклампсії у вагітних жінок, особливостей перебігу вагітності у жінок із ранньою та пізньою прееклампсією, методам предиктивної діагностики. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому авторкою обрана тема дисертаційної роботи.

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» описує дизайн клінічного дослідження, критерії включення та виключення вагітних жінок із прееклампсією у ретроспективний та проспективний етапи роботи, методи клінічних, лабораторних, інструментальних та антропофізіологічних досліджень, патогістологічного та імуногістохімічного методів дослідження, статистичного аналізу, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. Використані дисертанткою методи дослідження є інформативними, відповідають вимогам до досліджень у галузі акушерства.

У третьому розділі представлено результати ретроспективного та проспективного етапів дослідження, що дозволили оцінити оптимальність превентивної терапії ацетилсаліциловою кислотою і кальцієм у вагітних жінок із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії на різних термінах гестації.

У четвертому розділі авторка дає оцінку режимів адаптації серцево-судинної системи під час фізіологічної вагітності та вагітності ускладненої гестаційною ендотеліопатією, яка відіграє роль тригера у маніфестації синдромів серцевої недостатності, переважно за перфузійним типом у положенні стоячи, що разом із факторами які порушують адаптацію материнського циркуляторного русла, особливо тазового та черевного

кровотоку, є основою для формування гіпертензивних розладів під час вагітності, в тому числі і преєклампсії.

У п'ятому розділі дисертанткою визначено диференційовані підходи до оцінки плацентарного статусу у жінок із ранньою та пізньою преєклампсією. Оскільки відомо, що ізольована оцінка лише факторів ризику та результатів доплерометрії не має достатньої ефективності, в подальшому для отримання системного розуміння патогенезу та обговорення центральної ролі плаценти було виконано оцінку її патогістологічних змін під час преєклампсії. Оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного походження дозволила зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої преєклампсії, намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та в подальшій перспективі дозволить розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення вагітних жінок цієї категорії. Даний розділ роботи добре ілюстрований таблицями (4) та рисунками (20), які додатково підкреслюють важливість проблеми, яку підняла авторка у роботі.

У шостому розділі проведено оцінку причин неефективності профілактичного прийому кальцію та ацетилсаліцилової кислоти в групах жінок із клінічною маніфестацією преєклампсії. Дисертанткою було встановлено, що до ймовірних причин неефективності профілактичної терапії для превенції преєклампсії були: низька доза препарату, пізній початок ініціації превентивної терапії та порушення режиму застосування.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» проведено аналіз отриманих результатів досліджень, узагальнено результати виконаних клінічних та інструментальних досліджень і запропоновано нове вирішення наукових задач де присутнє узагальнене викладення тактичних і методичних підходів ведення вагітності у жінок із пізньою преєклампсією.

Первинна документація дисертаційної роботи представлена в повному об'ємі і повністю відповідає змісту дисертаційного дослідження. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність усіх первинних

документів. Під час перевірки узагальнених даних з фактичним матеріалом виявлена їх повна відповідність.

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

Результати дисертаційного дослідження упроваджені у лікувальну практику КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 2» (17.03.2022 р.) та КНП «Вінницька районна клінічна лікарня № 1» (27.12.2022 р.). Положення, викладені в матеріалах дисертаційної роботи, використані при підготовці лекцій, семінарських занять та впроваджені на навчально-освітній процес кафедр акушерства та гінекології № 1 (затверджено 19 травня 2022 р.) та №2 (затверджено 14 вересня 2023 р.) ВНМУ ім. М. і. Пирогова, кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (затверджено 01 грудня 2022 р.). Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр акушерства та гінекології вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах. Запропоновані дисертанткою практичні рішення пройшли достатню апробацію, що підтверджується Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №116795 «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу» від 6 березня 2023р.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Дисертантка не має порушень академічної доброчесності. Підсумкова оригінальність тексту дисертації становить 91.78% (висновок від 21.11.2023 р.). Усі ідеї та положення викладені у дисертаційній роботі належать авторці, що підтверджено Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №116795 від 6 березня 2023р.

## **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Під час роботи над дисертацією Піскун Аліни Олегівни виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

### **Стилістичні помилки:**

1. Скрізь в тексті дисертації, де є мікрофотографії тканини плаценти, необхідно вказати метод забарвлення і масштаб збільшення.
2. Для кращого сприйняття матеріалу дисертації частину таблиць варто було б замінити рисунками.
3. Зустрічаються поодинокі орфографічні помилки та нечіткі стилістичні звороти.

### **У порядку дискусії бажано почути відповідь на наступні запитання:**

1. Проясніть, будь ласка термін «плацентарний статус». Що включається в це поняття?
2. Чи належить до встановлення плацентарного статусу вивчення гормональної функції плаценти, зокрема, продукції плацентою стероїдних гормонів при прееклампсії? Якщо так, то чому таке вивчення Вами не проводилось? Якщо ні, то на яке джерело Ви опирались?
3. Чи узгоджується обсяг обстеження та лікування включених до груп дослідження жінок, зокрема, дозування призначених Вами препаратів, з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (наказ МОЗ №151 від 24 січня 2022 року)?

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

Дисертаційна робота Піскун Аліни Олегівни на тему «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю

222 – «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що завдяки науковій новизні, теоретичному та практичному значенню вирішує важливе завдання акушерства – покращення прогнозування, діагностики і профілактики розвитку пізньої прееклампсії.

Дисертаційна робота за своєю актуальністю теми, науковою новизною, обсягом дослідження, методологічною побудовою, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням відповідає вимогам Постанови 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри

акушерства та гінекології

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук

Андрій Бербець