

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри акушерства і гінекології №2 Української медичної стоматологічної академії Ліхачова Володимира Костянтиновича на дисертаційну роботу Мазченко Оксани Олексіївни «Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І.Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія

Актуальність теми

Гіпертензивні розлади - патологія, яка спричиняє несприятливі наслідки як для матері, так і для плода та новонародженого. Ця патологія призводить до виникнення небезпечних ускладнень вагітності: прееклампсії, затримці розвитку плода, плацентарної дисфункції та ін.

Дистрес плода – патологія, яка займає провідне місце серед причин перинатальної захворюваності та смертності. А при наявності хронічної артеріальної гіпертензії та прееклампсії дистрес плода зустрічається у 50-60% вагітних. Ця патологія збільшує частоту перинатальних втрат внаслідок народження дітей в стані асфіксії.

У вагітних з гіпертензивними розладами також часто виникає загроза передчасних пологів, зростає частота оперативного розродження та акушерських кровотеч. Але і дотепер питання прогнозування, профілактики та лікування порушень стану плода за даної патології не вирішені в достатній мірі.

Також недостатньо вирішені питання причин і механізмів розвитку гіпертензивних станів у вагітних. Досліджується роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії, роль дисбалансу вазоконстрикторів та вазодилататорів.

Тож, в успішному вирішенні проблеми зниження перинатальних втрат велике значення має розробка, удосконалення та впровадження в акушерську практику методик прогнозування виникнення, ранньої діагностики та

ефективної профілактики і лікування гіпертензивних розладів у вагітних задля народження здорових дітей.

Зв'язок дисертаційного дослідження з державними та галузевими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова „Діагностика, профілактика та комплексне лікування дистресу плода при акушерській та екстрагенітальній патології” (№ держреєстрації 01090003395).

Наукова новизна отриманих результатів.

Дане дослідження удосконалює наші знання щодо механізмів розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами. Автором розроблена математична модель індивідуалізованого прогнозування стану плода, яка з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати виникнення дистресу плода.

Показано, що при гіпертензивних розладах має місце гіпергомоцистеїнемія, посилення процесів окисної модифікації білків, що асоціюється зі зменшенням показників біофізичного профілю плода та погіршенням показників кровоплину в маткових і пуповинній артеріях; це супроводжується розвитком дистресу плода на тлі гіпергомоцистеїнемії.

Показано, що у вагітних з гіпертензивними розладами показниками виникнення дистресу плода є збільшення вмісту гомоцистеїну та рівнів спонтанної окисної модифікації білків.

Практичне значення результатів дослідження

Оцінено ризики виникнення дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами. Показано, що підвищення рівня гомоцистеїну більше 7-8 мкмоль/л збільшує ймовірність розвитку дистресу плода в 1,2 рази, а поєднання гіпергомоцистеїнемії з наростанням показників спонтанної окисної модифікації білків збільшує ризик розвитку дистресу плода в 2,5 разів.

Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної

захворюваності та смертності новонароджених від матерів з гіпертензивними розладами: вік матері, гіпергомоцистеїнемія, недоношеність новонародженого та підвищення рівня спонтанної окисної модифікації білків.

Показано, що включення до базисної терапії вагітних з гіпертензивними розладами фолієвої кислоти, корвітину, актовегіну статистично достовірно зменшує порушення в системі мати-плацента-плід.

Автором з метою визначення ризику розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами розроблена чутлива математична модель прогнозування цього стану.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні положення дисертаційної роботи використовуються в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та лікарів-курсантів акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології № 1 і № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, а також в практичній роботі лікарів відділення патології вагітних ВМКПБ № 2, Центру матері та дитини (м. Вінниця) та ВПВ ВОКЛ імені М.І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення і висновки, які містяться в дисертаційній роботі Мазченко О.О. забезпечені адекватним методологічним підходом до вирішення поставлених п'яти конкретних завдань, підтверджуються репрезентативною кількістю, об'ємом і характером досліджень. Методи дослідження сучасні, високоінформативні. Результати проаналізовані з використанням відповідних методів варіаційної статистики. Висновки та практичні рекомендації сформовані згідно з отриманими результатами.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, обумовлений достатньою кількістю клінічних спостережень жінок із гіпертензивними розладами, сучасними методами досліджень, сучасною статистичною обробкою результатів, відповідністю меті та завданням роботи.

Висновки дисертаційної роботи Мазченко О.О. за темою «Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами» є обґрунтованими, сформульовані чітко та конкретно, логічно впливають з вирішення поставлених завдань та проведених досліджень.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом, сумісно з науковим керівником, обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, виконано клінічне та комплексне лабораторно-інструментальне обстеження жінок з багатоплідною вагітністю. Самостійно проведений набір і статистична обробка фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи.

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

Робота побудована типово, згідно вимогам, що ставляться до кандидатських дисертацій. Вона викладена на 183 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, розділу «Аналіз і узагальнення отриманих результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 213 літературних джерел (156 робіт кирилицею та 57 - латиною), сімох додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями та 8 малюнками, які відображають зміст дисертації.

У вступі на 7 сторінках обґрунтована актуальність теми, висвітлений сучасний стан проблеми гіпертензивних розладів у вагітних та дистресу плода при них, сучасні підходи до діагностики та лікування цих патологічних станів. Чітко сформульовані мета та завдання досліджень, наведено наукове та практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувача.

В розділі 1 «Огляд літератури», який викладений на 42 сторінках, автор висвітлює сучасні наукові погляди на проблему перебігу гестації у жінок з гіпертензивними розладами та виникнення дистресу плода при них. Ретельно подані дані про епідеміологію цих станів, їх акушерські та перинатальні наслідки, фактори ризику та сучасні можливості прогнозування, актуальні стратегії лікування цих станів. Розділ демонструє вміння автора до узагальнення літературних джерел і їх аналізу.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» (21 сторінка) автор дає коротку клінічну характеристику обстежених пацієнток. Було проведене ретельне обстеження 120 вагітних жінок, які були розділені на 4 групи по 30 осіб в кожній: до 1-ої групи увійшли здорові вагітні, до 2-ої групи – вагітні з легкою преєклампсією, до 3-ої групи – вагітні з важкою преєклампсією, до 4-ої групи – вагітні з гіпертонічною хворобою I-го ступеня.

Наведені усі використані методики дослідження та статистичної обробки отриманих результатів, які підтверджують їх достовірність.

Описані методики дослідження є ґрунтовними та сучасними і придатні до комплексної ефективної оцінки стану жінок із гіпертензивними розладами та дистресом плода. Клінічні групи структуровані правильно, з позицій доказової медицини, а методи дослідження, які використав автор, є сучасними, інформативними та адекватними для вирішення поставлених завдань та досягнення визначеної мети. Розділ закінчується описанням сучасних методик статистично-математичної обробки отриманих матеріалів.

Розділ 3 «Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з гіпертензивними розладами та дистресом плода» (16 сторінок).

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з гіпертензивними розладами та дистресом плода в анамнезі були проаналізовані 180 індивідуальних карт та історій пологів пацієнток за 2008-2010 р.р., які були розподілені на 3 групи: I групу (основну) склали 90 вагітних з гіпертензивними розладами; II групу – 40 жінок без гіпертензивних станів, у плодів яких виник дистрес плода; III (контрольну)

групу склали 50 практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Були також проаналізовані дані анкет 120 вагітних, які увійшли в проспективне дослідження.

За результатами ретроспективного дослідження виявилось, що жінки з гіпертензивними розладами мали обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, що створювало надмірне напруження гестаційних механізмів та адаптаційних реакцій і призводило до порушень формування, розвитку та функціонування фетоплацентарного комплексу, і виникнення багаточисельних ускладнень вагітності та пологів.

При аналізі перебігу вагітності й пологів, періоду новонародженості у жінок, які увійшли в проспективне дослідження, було виявлено, що частота перинатальної патології, оперативного розродження та передчасних пологів в групі вагітних з гіпертонічною хворобою була найвищою в порівнянні з іншими групами.

Розділ 4. «Результати клініко-лабораторного обстеження вагітних» (29 сторінок). Проводилась оцінка психо-емоційного стану вагітних шляхом визначення у них показника тривожності. Була показана роль психоемоційних зрушень у пацієнток в генезі та прогресуванні прееклампсії.

При оцінці стану плода та показників фетоплацентарної гемодинаміки було встановлено, що у вагітних з гіпертензивними розладами оцінка стану плода за даними КТГ та БПП була на 28,7% та 31,0% менша ($p < 0,05$) порівняно із здоровими вагітними. У хворих жінок відмічалось порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід. Середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок в 2, 3 та 4 групах були достовірно нижчі за показники у здорових вагітних ($p < 0,05$).

У вагітних з гіпертензивними розладами зростала частота перинатальних ускладнень: передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, передчасне вилиття навколоплідних вод, аномалії пологової діяльності, патологічна крововтрата в пологах; субінволюція матки,

субфібрилітет, лохіометра в післяпологовому періоді; зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала легка асфіксія та асфіксія середнього ступеня важкості, зростала перинатальна захворюваність новонароджених.

Також в цьому розділі була дана оцінка ролі гіпергомоцистеїнемії, стану окисної модифікації білка та розладів матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у формуванні дистресу плода. Ідентифікували найбільш значущі метаболічні предиктори цього патологічного стану: наростання показників спонтанної окисної модифікації білка та гіпергомоцистеїнемії.

Розділ 5 «Особливості застосованої схеми лікування вагітних з гіпертензивними розладами та профілактики дистресу плода» (12 сторінок) Даний розділ присвячений обґрунтуванню диференційованого лікування вагітних з гіпертензивними розладами, визначенню ефективності лікування таких вагітних та профілактики дистресу плода в результаті використання запропонованої лікувальної схеми.

Показано, що включення до базисного лікування вагітних з гіпертензивними розладами комплексної метаболічної терапії (фолієва кислота, корвітин, актовегін) було більш ефективним порівняно з традиційною терапією та дозволило зменшити розлади гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, покращити стан плода, зменшити частоту асфіксії новонародженого, що асоціювалось із зменшенням вмісту в крові вагітних гомоцистеїну і показників спонтанної окисної модифікації білка.

Розділ 6 «Прогнозування дистресу плода та статистична обробка отриманих результатів» (13 сторінок). За допомогою розрахунків відношення шансів були виділені предиктори вірогідності виникнення дистресу плода у жінок із гіпертензивними станами, що дозволило розрахувати математичну модель визначення індивідуального ризику дистресу плода у кожної конкретної вагітної.

Лінійний предиктор моделі (ЛПМ) за отриманими параметрами було представлено як:

ЛПМ = $1.317 + 0.01359 \cdot \text{Вік} + 0.8452 \cdot \text{Повторні пологи} + 0.5565 \cdot \Delta \text{АГ у батьків} - 0.074 \cdot \Delta \text{Естрадіол} + 0.00122 \cdot \Delta \text{Прогестерон} + 0.1941 \cdot$

$$\Delta\text{Гомоцистеїн} + 0.222 * \Delta\text{МОМБ356} - 0.3394 * \Delta\text{МОМБ370} - 1.23 * \Delta\text{МОМБ430} - 1.651 * \Delta\text{МОМБ530} + 0.5868 * \Delta\text{СОМБ356} - 0.396 * \Delta\text{СОМБ370} + 6.499 * \Delta\text{СОМБ430} + 3.301 * \Delta\text{СОМБ530}.$$

Вірогідність того, що у вагітної розвинеться дистрес плода = $1/(1+\text{Exp}(-\text{ЛПМ}))$,
де Exp - 2,7- стала величина (константа лінійного логарифму);
ЛПМ- лінійний предиктор моделі.

Методика визначення моделі прогнозу розвитку дистресу плода полягає в визначенні лінійного предиктора вагітної жінки, для цього потрібно підставити значення параметрів вагітної і виконати дії додавання та віднімання, щоб дізнатись значення лінійного предиктора моделі (ЛПМ). Потім слід підставити його значення у формулу $\text{Вір } (Y=1) = 1/(1+2,7 \times (-\text{ЛПМ}))$. Потім отримане значення потрібно підставити на вісь абсцис в графік залежності вірогідності дистресу плода від значень лінійного предиктора логістичної моделі (графік наведений в тексті дисертації та авторефераті) і провести лінію вгору до графіку, а в місці перетину з графіком - до осі ординат і знайти значення вірогідності. У випадку отримання значення вірогідності розвитку дистресу більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку дистресу плода.

У розділі *“Аналіз та узагальнення отриманих результатів”* (22 сторінки) автор підводить підсумок виконання досліджень, співставляє їх з даними літератури, обґрунтовує доцільність застосування запропонованої ним моделі прогнозу розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними станами, а також переконує практичних лікарів акушерів-гінекологів в доцільності і ефективності розробленої ним схеми фармакологічної профілактики виникнення дистресу плода у даного контингенту хворих жінок.

В написанні даного розділу дисертації автор продемонстрував здатність творчо мислити, аналізувати, робити висновки з виконаної роботи, обґрунтовувати і рекомендувати до впровадження отримані результати.

В розділі **Висновки** подано 5 пунктів, які закономірно впливають із проведених дисертантом досліджень. Висновки є достовірними, правильно сформульовані, конкретні, повністю відповідають меті та поставленим завданням.

Практичні рекомендації чіткі, обґрунтовані, логічно впливають зі змісту дисертаційного дослідження та отриманих автором результатів:

- для активного моніторингу перебігу вагітності, прогнозування та вчасної профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами автор рекомендує визначення рівнів окисної модифікації білка та гомоцистеїну в крові жінки;
- з метою визначення ризику розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами пропонується використовувати рівняння прогностичної моделі дистресу плода за формулою: $\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Exp}(-\text{ЛПМ}))$, де $\text{Exp} = 2,7$, $\text{ЛПМ} = 1.317 + 0.01359 \cdot \text{Вік} + 0.8452 \cdot \text{Повторні пологи} + 0.5565 \cdot \Delta \text{АГ у батьків} - 0.074 \cdot \Delta \text{Естрадіол} + 0.00122 \cdot \Delta \text{Прогестерон} + 0.1941 \cdot \Delta \text{Гомоцистеїн} + 0.222 \cdot \Delta \text{МОМБ356} - 0.3394 \cdot \Delta \text{МОМБ370} - 1.23 \cdot \Delta \text{МОМБ430} - 1.651 \cdot \Delta \text{МОМБ530} + 0.5868 \cdot \Delta \text{СОМБ356} - 0.396 \cdot \Delta \text{СОМБ370} + 6.499 \cdot \Delta \text{СОМБ430} + 3.301 \cdot \Delta \text{СОМБ530}$. При значенні вірогідності розвитку дистресу плода більше 0,5 слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку дистресу плода;
- підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вище 7-8 мкмоль/л є фактором ризику розвитку дистресу плода;
- призначення вагітним з гіпертензивними розладами, у яких прогнозований високий ризик виникнення дистресу плода, фолієвої кислоти, корвітину та актовегіну достовірно зменшує перинатальну патологію в 1,7 разів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2009), I науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2011), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2012), IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013), науково-практичній

конференції “Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини” (Запоріжжя, 2017).

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, (з них 2 одноосібні) у наукових фахових виданнях, акредитованих ДАК МОН України, 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави (журнал включений до міжнародних наукометричних баз), 8 тез в збірнику наукових праць, що також затверджений ДАК України як фахове видання, отримано 9 патентів України на корисну модель, 3 нововведення, 5 тезів доповідей.

Зміст опублікованих робіт та автореферату повністю відбивають основні положення дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою, грамотно, у науковому стилі. Автореферат написаний згідно вимог і повністю відображає основний зміст дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

В практичній діяльності буде корисним використання запропонованого автором з метою визначення ризику розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами рівняння прогностичної моделі дистресу плода. Для активного моніторингу перебігу вагітності та прогнозування дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами можна застосовувати визначення окисної модифікації білка та гомоцистеїну (підвищення його вмісту в сироватці крові вище 7-8 мкмоль/л є фактором ризику розвитку дистресу плода). Застосування вагітним з гіпертензивними розладами, у яких прогнозований високий ризик виникнення дистресу плода, фолієвої кислоти, корвітину та актовегіну дозволить зменшити частоту і тяжкість перинатальної патології у таких жінок.

Теоретичні положення проведеної наукової праці можуть бути використані в педагогічному процесі на кафедрах акушерства і гінекології в

медичних вишах і застосовані при виданні монографій, навчальних посібників та підручників, які стосуються даної акушерської патології.

Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення. Відзначивши актуальність та новизну роботи, доцільність висновків, слід однак вказати на окремі недоліки поданої до розгляду дисертаційної роботи. Розділ «Огляд літератури» написаний надто детально, із наведення загальновідомих відомостей стосовно етіології та патогенезу прееклампсії та дистресу плода. Надто деталізований розділ «Матеріали та методи дослідження», особливо підрозділ 2.2.4 «Апаратні методи дослідження стану ФПК (УЗД, КТГ, Допплерівське картування)», дещо перевантажений розділ 3 «Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з гіпертензивними розладами та дистресом плода». Наводиться загальновідома інформація щодо механізму дії застосованих фармакологічних препаратів. Зустрічаються граматичні та стилістичні помилки.

Разом із тим, ці недоліки не знижують загальної цінності дисертації, суттєво не впливають на практичну та наукову значимість результатів проведених досліджень.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Мазченко Оксани Олексіївни, в порядку дискусії виникла необхідність отримати відповідь на наступні запитання:

- Ви наводите два методи, які дозволяють віднести конкретних вагітних з гіпертензивними станами до групи високого ризику виникнення у них дистресу плода: застосування розробленого Вами рівняння прогностичної моделі дистресу плода та виявлення гіпергомоцистемії у вагітної. Який з цих методів Ви вважаєте більш придатним до використання в широкій практиці?
- Які критерії Ви застосовували для постановки діагнозу «дистрес плода під час вагітності»? В яких випадках Ви приймали рішення про дострокове розродження вагітної в разі виникнення дистресу плода, а

в яких – призначали їм запропоноване Вами метаболічне лікування?

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Мазченко Оксани Олексіївни «Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами» виконана на кафедрі акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Гайструк Наталії Анатоліївни і є завершеною науково-дослідною працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі - підвищення ефективності прогнозування та профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними станами. За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень та одержаними результатами, теоретичною і практичною значимістю основних положень, висновків і практичних рекомендацій вона відповідає вимогам пункту 11 щодо кандидатських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, із змінами згідно Постанови №656 від 19.08.2015 КМ України, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2
Української медичної стоматологічної академії
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Ліхачов В. К.

