

## ВІДГУК

*офіційного опонента - доктора медичних наук, професора*

*Булавенко Ольги Василівни на дисертаційну роботу*

*Борзенко Ірини Борисівни “Прогнозування та рання діагностика затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією”, представлену в спеціалізовану вчену раду ДФ.64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю “Медицина”, спеціалізацією «Акушерство та гінекологія»*

*Актуальність теми.* Дисертація Борзенко І.Б. присвячена проблемі плацентарної дисфункції (ПД), яка є незмінно актуальною для акушерської науки і практики, а в нинішніх умовах глибокої демографічної кризи, зниження якості репродуктивного здоров'я жінок, зростання захворюваності новонароджених дітей набуває особливої медико-соціальної значимості. Про актуальність питань ранньої діагностики плацентарної дисфункції та пов'язаної з нею затримки росту плода свідчить те, що вказана патологія має безпосередній вплив на перинатальні виходи вагітності, фізичний і психічний розвиток дитини, стан здоров'я людини на протязі всього життя.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні механізмів розвитку плацентарної дисфункції, та її маніфестної форми - затримки росту плода (ЗРП), впровадження профілактичних заходів в загальній системі диспансерізації вагітних жінок при формуванні груп ризику, втілення нових організаційних технологій акушерської допомоги, плацентарна дисфункція має стабільну частоту на рівні 25-40%, займаючи одне із провідних місць серед причин високого рівня оперативних розроджень, перинатальної захворюваності та смертності. Отже, плацентарна дисфункція є одним із факторів впливу стану репродуктивного здоров'я на перспективи суспільства, що обумовлює необхідність наукового пошуку нових підходів, які б забезпечували фізіологічний розвиток фето-плацентарного комплексу та ефективний плин

вагітності зі сприятливим виходом для матері і дитини.

Сучасні тенденції у вивченні акушерської патології характеризуються залученням уваги дослідників до універсальних патологічних процесів в матково-плацентарному комплексі, зокрема, до генералізованого системного запалення, оксидативного стресу, основним компонентом яких є ендотеліальна дисфункція. Зміна парадигм в результаті розширення уявлень про системні порушення, що супроводжують початкові стадії матково-плацентарної недостатності, і виявлення зв'язку між маніфестацією її у вигляді різноманітного клінічного спектру акушерської патології і ендотеліальної дисфункції обумовлює необхідність поглиблених сучасних досліджень окремих видів ускладнень гестаційного процесу з інтерпретацією механізмів системної судинної адаптації, обґрунтуванням прогностичних стратегій і розробкою ефективних заходів профілактичного і лікувального впливу.

Відповідні аспекти ПД дотепер не були предметом спеціальних досліджень. Між тим, як відомо, найбільш значним стимулом для розвитку плацентарного оксидативного стресу є гестаційна ендотеліопатія, що дає підставу для розгляду ендотеліальної дисфункції як вірогідного ключового елементу порушень розвитку фето-плацентарної системи та ЗРП. Як вірно відзначає автор, відсутність цілісних уявлень про механізми системної судинної дизадаптації під час вагітності є однією із можливих причин недостатньої динаміки в подоланні проблеми затримки росту плода.

Серед підходів до профілактики затримки росту плода дотепер не відпрацьовані високоточні предиктори плацентарної дисфункції, які відображають функції ендотелію, зокрема, баланс речовин, що регулюють судинний тонус, зміни судинних клітин тощо, які свідчать про негативний вплив ендотеліальної дисфункції на стан фето-плацентарного комплексу. Отже, існують реальні резерви для підвищення ефективності прогнозування і ранньої діагностики ЗРП при наявності плацентарної дисфункції у вагітних. Розв'язанню цих актуальних наукових і практичних питань присвячені дослідження І.Б.Борзенко, які подано в дисертації.



*Зв'язок теми дисертації із державними та галузевими науковими програмами.* Роботу було виконано відповідно до планової науково-дослідної теми кафедри акушерства і гінекології №2 ХНМУ «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ускладнень у вагітних та при захворюваннях репродуктивної системи», № державної реєстрації 0114U004147, яка є компонентом комплексної науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету, де дисертантка є співвиконавцем.

*Наукова новизна дослідження,* сформульована в дисертації, обґрунтована результатами проведених авторкою досліджень. Дисертанткою вперше опрацьовано прогностичний аспект показників функції ендотелію, балансу молекул клітинної адгезії та інших медіаторів судинного тону при альтернативних видах плацентарної дисфункції – з затримкою росту плода та у відсутності цього ускладнення.

Сукупність одержаних результатів (щодо ролі ендотеліальних змін, дисбалансу маркерів, обумовлюючих ушкодження ендотелію, доведення діагностично-прогностичної цінності проби з реактивною гіперемією плечової артерії в контексті оцінки виразності ендотеліальної дисфункції, як ключового елементу матково-плацентарної недостатності, що полягає в основі патології росту та розвитку плода) можна кваліфікувати як нове рішення актуальної наукової задачі. Сутністю цього є однозначна трактовка ПД, вперше в сучасній акушерській клініці, як ланцюгу подій, що характеризуються порушеннями судинної регуляції, гемостазу, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, чому сприяють надходження в кровообіг матері судинних молекул клітинної адгезії, судиноендотеліального фактору росту, тромбомодулінів та тромбоспондинів. Відзначено, порушення утилізації активних форм кисню зменшення площини просвітів в спіральних артеріях передують розвитку ЗРП при плацентарній дисфункції.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження не викликає сумніву. Визначення патогенетичних механізмів ЗРП з позицій взаємообумовлених змін

функцій ендотелію, системи гемостазу, процесів судинної регуляції, балансу молекул клітинної адгезії (СМКА, ТМКА) - є принципово новим науковим підходом до проблеми ПД, вперше поданим в даній дисертації.

В роботі вперше з'ясовано клінічну цінність окремих маркерів і регуляторів судинного тону, які запропоновано вважати прогностичними критеріями затримки росту плода, спираючись на власні дані щодо патофізіологічної ролі зазначених ланок гомеостазу при даній патології.

Вперше сформульовано й обґрунтовано положення про клінічну реалізацію плацентарної дисфункції у вигляді ЗРП, яка детермінована розладами ендотеліальних механізмів вазорегуляції, що має фундаментальне значення і може вважатися елементом нової концепції розвитку патології фетоплацентарного комплексу.

Отримані результати про те, що особи з плацентарною мають широкий перелік змін на судинному, ендотеліальному, біохімічному рівнях гомеостазу, дозволили автору запропонувати прогностичні заходи, так званий алгоритм ранньої діагностики ПД, який спрямований передусім на виявлення патологічних процесів щодо судинного тону. Показано, що застосування комплексу прогностичних заходів у вагітних групи ризику по розвитку ПД, сприяють зниженню кількості ЗРП, зменшенню показників перинатальної захворюваності й смертності.

*Ступінь обґрунтованості та достовірності положень.* Обсяг клінічних спостережень, розподіл пацієнток на групи, є достатнім для вирішення поставлених завдань і адекватним для досягнення мети. Методичне забезпечення роботи характеризується достатньо високим рівнем, застосуванням широкого кола сучасних біохімічних, інструментальних, ехографічних, морфогістометричних досліджень, що відповідає вимогам щодо наукових досліджень в галузі клінічної медицини. В роботі використано сучасні методи клінічної і біохімічної діагностики, комплексні ультразвукові тести, доплерометричні дослідження, математичні методи статистичної обробки даних клінічних досліджень, які відповідають міжнародним стандартам і



адекватні поставленим завданням, що є надійною гарантією достовірності й обґрунтованості висновків.

*Практична значущість результатів дослідження* полягає в обґрунтуванні клінічної значимості проби на ендотелій-залежну вазодилатацію, як тесту на виразність ендотеліальної дисфункції, яка є патофізіологічною основою ПД. На підставі отриманих теоретичних даних автором дисертації удосконалено методіку ранньої діагностики ПД у жінок групи ризику ПД шляхом застосування засобів, спрямованих на визначення факторів ендотеліальної дисфункції у вагітних. Подано диференційовані підходи до трактовки окремих інструментальних, біохімічних показників з позицій можливого прогнозування гестаційної ендотеліопатії, плацентарної дисфункції та затримки росту плода.

Результати дослідження одержали достатнього впровадження в практичну роботу, а також в навчальний процес. Враховуючи доступність і перспективність впровадження пропозицій даного дисертаційного дослідження, можна рекомендувати проведення діагностичних заходів, опрацьованих автором, в практичну роботу акушерських відділень районних, міських і обласних лікарень. Результати роботи широко апробовані та схвалені. Свідченням цього є отримання 3 деклараційних патентів на корисну модель, що засвідчує пріоритет автора в дослідженні факторів ендотеліальної дисфункції з метою прогнозування затримки росту плода. Основні положення дисертації представлені в 19 наукових роботах, у тому числі 6 - в провідних фахових наукових журналах, 2 — журналах Євросоюзу та 1 — в журналіз групи Scopus. Надруковані праці з необхідною повнотою відображають основний зміст і положення дисертаційної роботи.

*Оцінка змісту роботи, висновків та рекомендацій.* Дисертаційна робота побудована традиційно і складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного покажчика (217 посилань). Матеріали дисертації ілюстровані таблицями, які відображають зміст

дисертації. Фактичний матеріал викладений в логічній послідовності, чітко, лаконічно, аналіз його проведений переконливо.

У вступі докладно обгрунтована актуальність і важливість теми, висвітлюється сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції, її значення в сучасному акушерстві та методи удосконалення діагностики і профілактики даної патології. Чітко сформульовані задачі дослідження, рішення яких привело до виконання поставленої мети.

Розділ «Огляд літератури» за своїм обсягом не перевищує 25% загального тексту, складається із трьох підрозділів, в яких наведено сучасний стан проблеми розладів функції плаценти, патогенезу та оптимальній дівгностиці плацентарної дисфункції, клінічного менеджменту при затримці росту плода. На основі літературних даних автором конкретно і аргументовано визначено дискусійні та невирішені питання, обгрунтовано доцільність проведення даного дослідження.

Розділ 2 „Матеріали та методи дослідження” містить детальний опис обраних методик, які є сучасними та адекватними поставленим меті та задачам. Також в другому розділі роботи подано загальну характеристику обстежених вагітних. Авторка спостерігала за 100 вагітними, з них — 70 вагітних були з різними типами плацентарної дисфункції (наявність або відсутність ЗРП). Контролем були 30 вагітних з фізіологічним перебігом пологів. Для досягнення поставленої мети в роботі використані клінічні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні, гемостазіологічні, морфогістометричні методи дослідження. Статистична обробка результатів спостереження виконана автором за допомогою сучасних програм, що зумовлює їх переконливість та високий рівень достовірності.

Третій розділ присвячено аналізу 200 випадків вагітності з плацентарною дисфункцією для визначення факторів ризику виникнення затримки росту плода. Було встановлено, що пацієнтки із ПД мали обтяжений соматичний анамнез (захворювання ШКТ – 39,0% та захворювання сечовидільної системи – 30,5%); обтяжений гінекологічний анамнез (дисменорея – 40,5%, бактеріальний



вагіноз – 39,0%); достатньо великий відсоток завмерлої вагітності (28,0%) та передчасних пологів (31,0%). Але недостатня предикторна здатність вищезазначених показників обумовила необхідність проведення подальших досліджень з пошуку сучасних доклінічних факторів ризику розвитку ПД, спрямованих на ранню діагностику та верифікацію ЗРП.

Четвертий розділ присвячений клінічній характеристиці обстежених жінок та аналізу клінічного перебігу ПД. Було визначено, що ПД частіше розвивалася в жінок, які проводили багато часу за комп'ютером, мали низький соціально-економічний статус, вели малорухливий образ життя, палили та вживали слабоалкогольні напої, мали в анамнезі артіфіціальні аборти, під час теперешній вагітності - загрозу викидня, порушенні біоценозу піхви, ранній токсикоз, прееклампсію.

П'ятий розділ відображає роль гестаційної ендотеліопатії в затримці росту плода при плацентарній дисфункції з проведенням комплексного дослідження ендотелій-залежної вазорегуляції, маркерів ендотеліальної дисфункції, анти- та прокоагулянтної системи, показників ПОЛ та АОС з наступною верифікацією гестаційної ендотеліопатії у вагітних з ЗРП та ПД, підсумком чого стає положення про важливу роль зазначених ланок гомеостазу організму вагітної і потреби прогнозування та можливостей ранньої діагностики вказаної патології.

В шостому розділі дисертації наведені дані щодо перебігу пологів у вагітних із маніфестованою ПД, який був асоційований зі збільшенням випадків передчасних пологів, абдомінального оперативного розродження, гострого дистресу плода, нижчими оцінками стану новонародженого за шкалою Апгар.

Сьомий розділ присвячений визначенню морфогістометричних особливостей послідів вагітних з плацентарною дисфункцією та ЗРП — виявлені зміни висоти та діаметру ендотеліоцитів, збільшенням кількості пошкоджених ендотеліоцитів, зменшенням площини просвітів плацентарних судин.

На сьогодні генералізована ендотеліальна дисфункція розглядається як основна патогенетична ланка гемодинамічних порушень у фетоплацентарному

комплексі. Дисфункція ендотелію має важливе значення в розвитку тромбозу, неоангіогенезу й ремоделювання судин, стає ключовим моментом розвитку акушерської і перинатальної патології. Аспекти діагностики порушень адаптації та ініціації патологічних механізмів, які ведуть до дестабілізації судинного тону, залишаються на сьогодні вирішальними в профілактиці перинатальних ускладнень.

Аналіз і узагальнення результатів дисертації побудовано як концентроване обговорення отриманих даних, написано грамотно. Дисертантка проводила аналіз власних результатів, співставляючи їх з даними літератури, обґрунтовано викладено резюме одержаних результатів і розкрито нові підходи до прогнозування та ранньої діагностики ЗРП.

Висновки та практичні рекомендації цілком витікають із матеріалів дисертаційного дослідження, в них міститься розв'язання усіх поставлених завдань, а отже реалізація мети дослідження.

Принципових недоліків дисертаційна робота не має. До зауважень можна віднести переагруженість дисертації ілюстративним матеріалом, особливо в розділі щодо морфологічних досліджень плаценти. Слід зазначити, що зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне враження и позитивний висновок щодо поданої роботи.

Для дискусійного обговорення вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. В чому визначається принципова різниця патогенезу плацентарної дисфункції з наявністю ЗРП та без ЗРП, з оглядом на визначену авторкою загальну роль розладів балансу факторів ендотеліальної дисфункції?

2. Яким чином планується оцінювати ефективність прогнозування та ранньої діагностики ЗРП при плацентарній дисфункції?

**Висновок.** Дисертація Борзенко Ірини Борисівни “Прогнозування та рання діагностика затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією” є завершеною науковою роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані



результати щодо патогенезу ПД та її маніфестної форми - ЗРП, як патології, детермінованої системною ендотеліальною дисфункцією, що є об'єктивною основою для ранньої діагностики, прогнозування та розробки алгоритму клінічних заходів під час вагітності, що в сукупності вирішує задачу суттєвого значення для акушерської науки і практики. Таким чином, робота Борзенко І.Б. за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням відповідає вимогам п. 10 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, які пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія».

Доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2  
Вінницького національного  
медичного університету ім.М.І.Пирогова  
МОЗ України

Булавенко О.В.

