

ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора **Геряк Світлани Миколаївни**
на дисертаційну роботу **Попович Олени Ігорівни «Удосконалення
профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною
артеріальною гіпотензією»**, поданої в разову спеціалізовану вчену раду
ДФ 35.600.070 при Львівському національному медичному університеті
імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222
Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи

Зниження артеріального тиску (ІАГ) в перипартальному періоді є одним із несприятливих серцево-судинних явищ, асоційованих із вагітністю, яке суттєво підвищує імовірність настання небажаних явищ як для матері, так і для плода. Несприятливий перебіг вагітності та пологів матері у поєднанні з низьким АТ під час вагітності формує негативну «метаболічну пам'ять» у дитини, а також вегетативну дисфункцію. Якщо основні зусилля дослідників сьогодні зосереджені на артеріальній гіпертензії, то артеріальна гіпотензія привертає значно менше уваги вчених. Проте, поширеність артеріальної гіпотензії, за даними різних авторів, визначається в широкому діапазоні – від 0,6 до 29,1 % дорослого населення. Можливі причини розвитку патологічної гіпотонії досить різноманітні, а у майбутніх мам основну роль у цьому процесі відіграють три фактори: зменшення опору судин під дією гормонів вагітності, утворення додаткового кровотоку (матково-плацентарного), вплив активних речовин, що продукуються плацентою, на центри регуляції тону судин в ЦНС. На даний час формування гемодинамічної складової ідіопатичної артеріальної гіпотензії (ІАГ) також пов'язують із надлишком оксиду азоту (NO). Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що при ІАГ має місце новий варіант ендотеліальної дисфункції, при якому утворення факторів вазодилатації (NO) переважає над синтезом факторів вазоконстрикції. Останнє відіграє суттєву роль у порушенні гемоциркуляції матково-

плацентарного контуру. Гемодинамічні розлади і пов'язана з ними гемоциркуляторна гіпоксія, зниження рівня естрадіолу у жінок з ІАГ впливають на формування біологічної готовності материнського організму до пологів, дозрівання шийки матки перед пологами і, як наслідок, перебіг пологів. До теперішнього часу чітко не обґрунтований вибір методів допологової підготовки та допомоги в пологах з урахуванням патогенезу ІАГ. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики ускладнень гестаційного процесу у роділь з ІАГ для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що слугувало підставою проведення даного дослідження.

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

Дисертаційна робота Попович О.І., виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення оцінки стану функціональної системи мати-плацента-плід при ускладненнях гестаційного процесу» (№ державної реєстрації 0112U000162). Автор була співвиконавицею зазначеної науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та практичне значення одержаних результатів.

Дисертанткою Попович Оленою Ігорівною на основі наукового дослідження доведено, що наявність ІАГ у вагітних значно підвищує ризик ускладнень гестаційного процесу. Уточнені фактори ризику виникнення аномалій пологової діяльності при даній патології: тривалість вагітності >41 тижнів, плацентарна дисфункція, СЗРП, антенатальний дистрес плода, хибні пологи, удавані перейми, загроза переривання вагітності, передчасні пологи тощо.

Автором вперше показано, що денна активність значно впливає на рівень АТ, тому для діагностики ІАГ необхідним є застосування добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Якщо поширеність ІАГ в загальній популяції складає від 2-3 % (при одноразовому вимірюванні АТ), то, при добовому моніторуванні, особливо, в нічний час, зростає до 56 %. Більша частина вагітних з ІАГ (78,6 %) мають надмірне нічне зниження АТ, що приводить до гіперперфузії життєво важливих органів, сприяє зриву компенсаторних механізмів, спрямованих на забезпечення гемодинаміки в умовах формування додаткового кола кровообігу.

В умовах реальної практики дисертанткою вперше встановлено, що частота кровотеч у післяпологовому періоді в роділь з ІАГ була вищою, ніж в контролі. Аналіз функціональних параметрів активності згортання плазми крові тромбоеластографічним (ТЕГ) методом роділь з ІАГ на фоні вираженого порушення функції тромбоцитів, зумовленого підвищеним вмістом NO та надмірним фібринолізом дає можливість прогнозувати геморагічні ускладнення у роділь з ІАГ.

Авторкою наукового дослідження виявлено особливості формування уповільненої латентної фази першого періоду пологів у роділь з ІАГ на основі стану матково-плацентарного кровоплину та величини крайового синусу плаценти. Запропоновано алгоритм надання допомоги на етапі допологової підготовки та в пологах жінкам з ІАГ.

Практичне значення дисертаційної роботи Попович О. І. полягає в тому, що для закладів охорони здоров'я запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо зниження акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ІАГ, що в підсумку забезпечує покращення перинатальних наслідків.

Новизна результатів дослідження та їх практична значимість підтверджується впровадженнями у клінічну практику закладів охорони здоров'я акушерського спрямування.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. На основі ретельно проведеного патентно-ліцензійного пошуку робіт зарубіжних і вітчизняних авторів з досліджуваної проблеми, дисертантка логічно і обґрунтовано зосередила свою увагу на невирішених питаннях, що значно підвищило цінність проведених досліджень.

Відповідно до дизайну дослідження сформульовані в дисертації положення базуються на ретроспективному аналізі медичної документації 172 жінок з ІАГ та проспективному дослідженні із залученням на основі інформованої згоди 128 вагітних. Формування основної досліджуваної когорти вагітних включало 30 здорових вагітних з нормальним АТ (контрольна група) та 98 вагітними із ІАГ здійснювалось впродовж 2017-2022 рр. Кількість пацієнток і об'єм проведених досліджень є цілком достатнім для реалізації мети і завдань дисертаційного дослідження.

Обстеження пацієнток проводилось з використанням сучасних клінічних, лабораторних, ультрасонографічних, доплерометричних, тромбоеластографічних, морфологічних методів дослідження. При аналізі отриманих результатів здобувачем Попович Оленою Ігорівною було застосовано стандартні програми аналізу даних Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0.

Сформульовані авторкою висновки впливають з отриманих фактичних результатів, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та вірогідними. Розроблені практичні рекомендації безумовно є актуальними, мають суттєве клінічне значення, широко апробовані у клінічній і навчальній практиці. Ясність дизайну дослідження, обраного для досягнення поставленої мети, чітке формулювання завдань, що відповідають меті роботи, достатній обсяг клінічного матеріалу, сучасний рівень використаних стандартизованих

методів дослідження, адекватність застосованих методів статистичного аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Усі основні результати та наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, із них 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття у закордонному журналі (індексується у Scopus), 7 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель. Спрямованість науково-практичних конференцій, де відбувалася апробація дисертаційного дослідження, характер статей та виступів дисертантки, у яких відображено положення дисертації і результати проведених досліджень, повною мірою розкривають дослідницьку проблему.

Оцінка змісту, загальна характеристика дисертаційної роботи, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота побудована традиційно, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього 273 посилання, з них 102 – кирилицею та 171– латиницею) та додатків. Список використаних джерел і додатки викладено на 30 сторінках.

Зміст дисертаційної роботи викладений аргументовано, логічно, відповідає основним вимогам до написання та оформлення дисертацій, рекомендованих МОН України.

У **вступі** до дисертації логічно доведена актуальність досліджуваної проблеми, наводяться зв'язок роботи з науковими програмами та планами.

У **першому розділі** автор вказує на термінологічні та діагностичні проблеми ІАГ, обґрунтовується необхідність врахування клінічної симптоматики в постановці діагнозу та проведенні чіткої диференційної діагностики з ортостатичною гіпотензією. Цікавим є підрозділ, в якому описуються перспективи пошуку лікувальних засобів з урахуванням патогенезу ІАГ, які б селективно впливали на регуляцію синтезу ендогенного NO, або за рахунок зниження впливу парасимпатичної нервової системи із застосуванням холінолітиків або реактиваторів антихолінестерази та їх комбінації.

Другий розділ дисертаційної роботи відповідно до мети і завдань містить детальний опис методів дослідження, висвітлення дизайну роботи та етапів дослідження.

У **третьому розділі**, за даними ретроспективного аналізу, ретельно аналізуються особливості перебігу вагітності та пологів у 172 жінок з ІАГ в умовах реальної практики, формуються на основі отриманих даних чинники ризику гестаційних ускладнень за даної коморбідної патології. Дисертантом проаналізовано результати добового моніторингу АТ у проспективній групі дослідження, яка включала 128 жінок, та надані практичні рекомендації щодо проведення даного методу дослідження у вагітних з ІАГ з акцентом аналізу на час сну. Описано зміни вазорегулюючих властивостей ендотелію при ІАГ, які полягають у наявності сильного негативного корелятивного зв'язку між сумою нітратів та нітритів та сірководню (H_2S) ($r = -0,72$), в сторону посилення судинозвужуючих ефектів і підвищення судинного тонусу останнього за наявності ішемії.

У четвертому розділі детально вивчається стан системи гемостазу у роділь з ІАГ, використовуючи інструментальний метод - тромбоеластографію, оскільки рутинна практика з визначенням скринінгової коагулограми не дає цілісної картини оцінки згортальної системи. Вказується, що основною причиною виникнення коагулопатії у роділь з ІАГ є порушення функції тромбоцитів, зумовлене підвищеним вмістом NO. Посилене утворення і споживання тромбіну, який є головним агоністом активації тромбоцитів, в кінцевому результаті, формує гіперфібриноліз. Останнє обумовлює необхідність віднесення жінок з ІАГ до групи високого ризику виникнення маткових кровотеч при їх розродженні, та застосування з метою профілактики антифібринолітика - транексамової кислоти.

Оцінка біологічної готовності материнського організму до пологів та особливості перебігу пологів у жінок з ІАГ наведено у **п'ятому розділі**. За даними ретроспективного аналізу в умовах реальної клінічної практики загальна тривалість пологів у роділь з ІАГ достовірно зростала за рахунок уповільнення латентної фази I періоду пологів і, як наслідок, в результаті емоційного та фізичного виснаження достовірно подовжувався II період пологів та зростала загальна тривалість пологів. Застосування оригінальної концепції надання медичної допомоги жінкам з ІАГ із використанням синтетичного аналогу естрадіолу проместрину з метою преіндукції пологів та Мз –холінолітика - гіосцину бутилброміду у латентній фазі першого періоду пологів сприяло вкороченню латентної фази, в середньому, на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь; забезпечило задовільний прогрес пологів у 85,4 % роділь. При цьому підтвердженням ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів стало зниження частоти оперативного розродження; частоти кровотечі в післяпологовому періоді, покращення перинатальних результатів.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» дисертантка підводить підсумок проведених досліджень, зіставляючи їх із сучасними даними літератури, проводить теоретичне обґрунтування

наукових положень, можливість їх використання у практичній роботі та вказує на вагоме клінічне значення розробленої методики профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ІАГ.

Висновки та практичні рекомендації повністю відображають результати дисертаційної роботи, є достовірними, конкретними, впливають з проведених досліджень, змістовні, ґрунтуються на отриманих автором фактах, логічно впливають зі змісту наукової роботи, дають відповідь на поставлені завдання та мають вагоме науково-теоретичне та практичне значення.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Відсоток унікальності авторського тексту дисертаційної роботи Попович Олени Ігорівни «Удосконалення профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань 22 - «Охорона здоров'я») за допомогою програми StrikePlagiarism становить 95,75 %, що дозволяє оцінити її задовільно в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів. Первинною автоматичною перевіркою програмним забезпеченням стверджено, що представлені матеріали містять результати власних досліджень, які не виходять за рамки обмежень згідно з Положенням про порядок підготовки матеріалів, які призначені для відкритого опублікування згідно з ГУОТ України. Використання ідей, результатів дослідження, наукових і навчально-методичних праць інших авторів мають адекватні посилання на відповідне джерело.

У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації, фабрикації або інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою наукового дослідження.

Таким чином, аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувачки не виявив порушення автором академічної доброчесності, а дисертаційна робота Попович Олени Ігорівни є оригінальною завершеною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Суттєвих зауважень немає, але існують окремі недоліки: в огляді літератури окремі узагальнення літературних даних не несуть вагомої цінності у розкритті завдань, поставлених дисертантом.

В порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Чи впливають причини виникнення артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності?
2. Що лежить в основі виникнення акушерської кровотечі в пологах у жінок із ідіопатичною артеріальною гіпотензією?
3. На підставі яких критеріїв виконаних досліджень можна провести прогнозування виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ідіопатичною артеріальною гіпотензією?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційну роботу Попович Олени Ігорівни «Удосконалення профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією», виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАМН України Маркіна Леоніда Борисовича, слід вважати завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення наукової задачі, а саме – зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок з ІАГ шляхом встановлення особливостей патогенезу та удосконалення діагностики ускладнень, розробки патогенетично обґрунтованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота «Удосконалення профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією», 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 Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Попович Олена Ігорівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент

завідувач кафедри акушерства та гінекології №2
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Світлана Геряк



Особистий підпис _____
завіряю _____
заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

