

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Лазуренко Вікторії Валентинівни, завідувачка
кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківського національного медичного університету,
на дисертаційну роботу Явіра Владислава Сергійовича
«Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної
дисфункції у жінок з гестаційним діабетом», подану до захисту в
спеціалізовану вчену раду PhD7955 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я
України, що створена відповідно до наказу Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця №73-асп від 04.03.2025 року на
здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації

Гестаційний діабет (ГД) - це одне з найбільш значущих ускладнень вагітності, яке може суттєво впливати на стан здоров'я матері та майбутньої дитини, підвищуючи ризик розвитку акушерської і неонатальної патології. За даними світової літератури, поширеність ГД коливається від 1% до 14% залежно від популяції та діагностичних критеріїв, а в Україні цей показник має тенденцію до зростання, що зумовлює його медичне і соціальне значення. ГД асоціюється з такими акушерськими ускладненнями, як прееклампсія, багатоводдя, макросомія, передчасні пологи, висока частота кесаревого розтину, а також перинатальними ускладненнями, включаючи діабетичну фетопатію, дистрес плода, гіпоглікемію, неврологічні розлади у новонародженого.

Одним із ключових механізмів розвитку ГД є гормональні зміни, зокрема підвищена секреція інсулін-антагоністичних гормонів, таких як плацентарний лактоген, прогестерон, кортизол, що призводять до інсулінорезистентності, яка наприкінці III триместру може сягати рівня, характерного для цукрового діабету 2 типу. Плацентарна дисфункція, як наслідок ГД, відіграє критичну роль у порушенні функціонування

фетоплацентарного комплексу, що негативно впливає на розвиток плода і перебіг вагітності. Незважаючи на відомий зв'язок між ГД і плацентарною дисфункцією, гормональні аспекти цього процесу залишаються недостатньо дослідженими. Отже, актуальність теми дисертації зумовлена необхідністю вдосконалення підходів до ведення вагітних із ГД для зниження частоти ускладнень, що робить обраний напрямок дослідження надзвичайно важливим для сучасної медицини, зокрема акушерства.

Метою дисертаційної роботи стало зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом шляхом визначення судинних і плацентарних факторів, прогнозування виникнення плацентарної дисфункції, розробки та впровадження комплексу профілактично-лікувальних заходів в клінічну практику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України за темою «Перинатально-материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (номер державної реєстрації 0119U100601).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що проведений аналіз структури та частоти ускладнень ГД, дослідження маркерів гормональної функції плаценти сприяли уточненню частоти розвитку плацентарної дисфункції при різних типах ГД. Уперше в Україні проведено комплексне дослідження динаміки рівнів плацентарного лактогену, прогестерону та естріолу у жінок із ГД класів А1 (інсулінонезалежний) і А2 (інсулінозалежний), що дозволило виявити їхню роль у прогнозуванні акушерських ускладнень та розробити рекомендації для клінічної практики.

Дисертантом доповнено наукові дані про клініко-патогенетичні особливості розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з ГД, уточнено відомості про стан плода та новонародженого залежно від особливостей матково-плодового кровотоку, гормональних та ендотеліальних показників, визначено вплив різних типів ГД (інсулінозалежний та інсулінонезалежний) на розвиток плацентарної дисфункції. Автором проведено комплексне оцінювання та встановлено особливості плацентарної дисфункції та ризик перинатальних ускладнень у вагітних з ГД за даними вмісту плацентарних гормонів, простагландинів та доплерометричних показників. Визначено роль ендотеліального статусу в розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з різними типами ГД на підставі комплексного вивчення основних маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, NO). На основі отриманих даних автором розроблені калькуляції для прогнозування виникнення ГД у соматично здорових жінок ще на початку вагітності. Ці моделі не лише розподіляють пацієнток за категоріями, а й допомагають розрахувати індивідуальну ймовірність виникнення гестаційного діабету з урахуванням клінічних показників.

Теоретичне значення результатів дослідження.

На підставі проведених досліджень розширені знання про патогенез плацентарної дисфункції у вагітних з різними ГД з урахуванням клініко-патогенетичного значення гормонального, ендотеліального статусу та вмісту простагландинів, що сприятиме зниженню акушерських ускладнень вагітності, частоти оперативного розродження. Удосконалення алгоритму діагностичних заходів направлені для усунення перинатальних ускладнень, шляхом своєчасного визначення порушень матково-плодового кровотоку, ендотеліальної дисфункції, та оптимального розродження, що сприятиме зниженню перинатальної захворюваності.

Ці дані є новим внеском у розуміння гормональної регуляції при ГД і створюють передумови для ранньої діагностики плацентарної дисфункції

та пов'язаних із нею ускладнень. Дисертант також установив, що зниження плацентарного лактогену нижче 25 перцентиля є чутливим маркером початку прееклампсії, що дозволяє прогнозувати її розвиток із високою точністю.

Практичне значення одержаних результатів

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є наступні:

- запропонований підхід до моніторингу гормональних маркерів (плацентарний лактоген, прогестерон, естріол) дозволяє вдосконалити діагностику плацентарної дисфункції у жінок із ГД;
- рекомендації щодо контролю маси тіла в I-II триместрах вагітності також мають практичне значення, тому що надмірне збільшення маси тіла у цей період частіше спостерігається у жінок із інсулінозалежним ГД.
- розробка калькуляторів для визначення ризику розвитку гестаційного діабету типу A1 (інсуліннезалежного) або A2 (інсулінзалежного) у вагітних також сприятиме зниженню акушерських та перинатальних ускладнень.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків

і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дослідження базується на обстеженні 120 вагітних жінок: 50 із ГД класу A1 (лікування без застосування інсуліну), 40 із ГД класу A2 (лікування інсуліном) і 30 контрольних, проведеному в Київському міському пологовому будинку №5. Автор застосував комплексний підхід, що включав:

- *клінічні методи*: аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу, фізикальний огляд.
- *лабораторні методи*: визначення рівнів плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу за допомогою імуноферментного аналізу,

гормонального профілів та показників ендотеліальної функції, а також загальний аналіз крові та коагулограма.

-інструментальні методи: ультразвукова доплерографія для оцінки кровотоку в матково-плацентарному та фетоплацентарному комплексах.

Для обробки отриманих даних використано пакети програмного забезпечення Microsoft Office, MedStat, RStudio 4.4.1 і GraphPad Prism. Перевірка нормальності розподілу проводилася за критеріями Колмогорова–Смірнова та Шапіро-Уїлка, також застосовувалися параметричні тести (t-тест Стюдента, ANOVA) та непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона), кореляційний аналіз використовувався для оцінки зв'язків між гормональними маркерами та ускладненнями. Для побудови онлайн калькуляторів використовували модель мультиноміальної логістичної регресії. Такий підхід забезпечував високу достовірність і обґрунтованість отриманих результатів.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису дизайну, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (192 позиції, з них 169 англомовних) і додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 6 рисунками, що полегшують сприйняття результатів. Структура відповідає вимогам до оформлення дисертаційних робіт, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Анотація викладена українською та англійською мовами і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У вступі чітко визначено актуальність теми, зв'язок із науковими програмами, мету, завдання, наукову новизну, практичне значення,

особистий внесок автора, апробацію результатів і відомості про публікації.

В першому розділі автором представлено сучасний аналіз актуальних питань проблеми гестаційного діабету та його ускладнень (плацентарної дисфункції, прееклампсії, ендотеліальних розладів), що містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених питань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм даного розділу є достатній, текст структурований, читається легко.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи досліджень» – представлено клінічну характеристику обстежених вагітних і методи дослідження, викладена послідовна інформація про суть дослідження, його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методи обстеження, характеристику груп дослідження.

Розділи власних досліджень детально описують результати клініко-інструментального обстеження вагітних з ГД, які включають клініко-лабораторні показники, дані про стан фетоплацентарного комплексу, вміст гормонів (плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу), простагландинів, маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних з різними типами гестаційного цукрового діабету.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних рисунків і таблиць.

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, автор коротко виклав основні отримані результати, подав їх аналіз та коментарі. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявив в процесі дослідження автор, та порівняння власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками цієї проблеми.

Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, із яких 2 індексуються в базі Scopus, а 3 опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України. Ці публікації охоплюють основні результати дослідження, включаючи аналіз гормональних маркерів і їхню роль у діагностиці плацентарної дисфункції, що свідчить про достатню повноту висвітлення.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Тема дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, визначення та опрацювання методів дослідження. Явір В.С. особисто виконав дослідження, збір клінічного матеріалу, формування досліджуваних груп.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, удосконалення прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для зниження акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою ГД, можуть бути використані в практиці жіночих консультацій, акушерських стаціонарів і перинатальних центрів, а також запроваджені в навчальний процес на кафедрах акушерства та гінекології медичних ВНЗ.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Явіра Владислава Сергійовича

«Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної дисфункції у жінок з гестаційним діабетом» відповідає спеціальності 222 – «Медицина» і паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради. Оформлення відповідає встановленим вимогам, і принципових зауважень немає.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Чим прогностичні моделі, розроблені у Вашій роботі, відрізняються від існуючих підходів до оцінки ризику розвитку гестаційного діабету?
2. Як Ви пояснюєте високу частоту преєклампсії у Вашій вибірці вагітних із гестаційним діабетом порівняно зі світовими даними?

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Явіра Владислава Сергійовича

«Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної дисфункції у жінок з гестаційним діабетом», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – зниження ризику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом, основна увага якого зосереджена на виявленні ключових судинних і гормональних предикторів розвитку плацентарної дисфункції, що дозволило

запропонувати ефективні профілактичні та терапевтичні стратегії.

За рівнем актуальності, наукової новизни, теоретичної обґрунтованості та практичної цінності, дисертаційне дослідження повністю відповідає встановленим вимогам, викладеним у пункті 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44, а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), а його автор, Явір Владислав Сергійович, заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Доктор медичних наук, професор, завідувачка
кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківського національного медичного
університету МОЗ України

Лазуренко В.В.