

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Вдовенко Адріани Василівни на тему:
«Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19»

**на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина**

ВИТЯГ

із протоколу № 1 спільногозасідання наукової комісії кафедр: кафедри радіології та радіаційної медицини, кафедри акушерства і гінекології імені професора І.Д. Ланового, кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти, кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету від 29.01.2024 року.

Присутні:

Голова засідання: д.мед.н., проф. Дмитришин Тетяна Миколаївна. Д.мед.н. проф. Рижик Валер'ян Миколайович, д.мед.н., проф. Дудій Петро Федорович, д.мед.н., проф. Кіндратів Ельвіра Олексandrівна, д.мед.н., проф. Остафійчук Світлана Олександровна, д.мед.н., проф. Бойчук Олександра Григорівна, к.мед.н., доц. Ленчук Тетяна Любомирівна, к.мед.н., доц. Мацькевич Вікторія Миколаївна, к.мед.н.

Стейкхолдери: доцент Головчак Ігор Степанович – директор ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, Василик Володимир Миколайович – завідувач патологоанатомічним відділенням КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Секретар засідання: провідний фахівець відділу аспірантури та докторантурі Бурак Н.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії аспірантки кафедри радіології та радіаційної медицини Вдовенко Адріани Василівни на тему: «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Науковий керівник: д. мед. н., професор Рижик В.М., завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професор Остафійчук Світлана Олександрівна, завідувач кафедри акушерства і гінекології імені професора І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, МОЗ України.

2. Доктор медичних наук, професор Бойчук Олександра Григорівна, професор кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь аспіранта Вдовенко Адріани Василівни, яка викладала суть та основні положення дисертації на тему: «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19».

Аспірант обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну та актуальність виконаної роботи. Доповіда про об'єм та характеристику методів дослідження. Охарактеризувала отримані результати і оголосила висновки (20 хв).

Науковий керівник: д. мед. н., професор Рижик В.М.

У науковій дискусії взяли участь: д.мед.н., проф. Дудій Петро Федорович, д мед.н., проф. Кіндратів Ельвіра Олександрівна, д.мед.н., проф. Бойчук Олександра Григорівна, д.мед.н., проф. Остафійчук Світлана Олександрівна, к.мед.н., доц. Ленчук Тетяна Любомирівна, к.мед.н., доц.

Мацькевич Вікторія Миколаївна, к.мед.н., доц. директор ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України Головчак Ігор Степанович, завідувач патологоанатомічним відділенням КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» Василік Володимир Миколайович.

Питання задавали:

1. Д.мед.н., проф. Дудій Петро Федорович:

Питання 1: Яким чином результати Вашої роботи можуть вплинути на зменшення показників перинатальних втрат?

Відповідь: Дякую за запитання, Петре Федоровичу! Прогнозовано, що буде можливим зменшити перинатальні втрати за рахунок впровадження в клінічну практику алгоритму моніторингу стану вагітних з COVID-19 в анамнезі і особливо за рахунок вибору вірних термінів розрอดження на основі виявлених відхилень від референтних значень показників при ультразвуковій діагностиці.

Питання 2: У своїй роботі Ви вказуєте, що було встановлено пневмонію на основі використання саме ультразвукової діагностики легень з поміж можливих методів променевої діагностики. Чи використовували Ви також рентгенодіагностику для обстеження пацієнток з підозрою на пневмонію?

Відповідь: Дякую за запитання, Петре Федоровичу! Ні, не було використано методів з іонізуючим випромінюванням у цьому дослідженні. Усім вагітним жінкам застосовували лише метод нейнвазивного ультразвукового обстеження для вивчення органів грудної клітки.

2. Д. мед.н. проф. Кіндратів Ельвіра Олександровна:

Питання 1: Із якою метою Ви робите запит про материнську смертність в Центр Громадського здоров'я України, якщо в критерії включення Вашого дослідження входили лише жінки з коронавірусною хворобою-2019 легкого або середнього ступня важкості ?

Відповідь: Дякую за запитання, Ельвіро Олександровно! Запит було проведено для об'єктивної оцінки актуальності обраної теми дисертації, а

також для володіння інформацією щодо летальних випадків вагітних та породіль у період пандемії COVID-19 саме в окремо обраному регіоні та по Україні в цілому, для можливості порівняльного аналізу цих даних з інформацією материнських смертей у світі при підготовці огляду літератури.

Питання 2: Що означає термін надлишкова смертність?

Відповідь: Дякую за запитання, Ельвіро Олександровно! Це чітко визначений ВООЗ та Центром громадського здоров'я термін. Надлишкова смертність — це перевищення кількості смертей над очікуваними у порівнянні з попередніми періодами.

3. Д.мед.н., проф. Бойчук Олександра Григорівна (рецензент):

Питання 1: Навіщо Ви назначали жінкам під час першого скринінгу плацентарний фактор росту?

Відповідь: Дякую за запитання, Олександро Григорівно! Оскільки я Fetal Medicine Foundation-сертифікований спеціаліст, та щороку проходжу аудит для підтвердження свідоцтва спроможності, всім вагітним в І триместрі я рекомендую проходити пренатальний біохімічний скринінг ASTRAIA. Це комбінований скринінг, який з біохімічних показників включає протеїн А плазми, асоційований з вагітністю, бета-хоріонічний гонадотропін людини, а також є пакет який додатково включає плацентарний фактор росту. Зазвичай, лікар, який спостерігає вагітність рекомендує здавати пакет, що включає 3 показники, оскільки він є більш прогностично точним для виявлення жінок, в яких потенційно може розвинутись прееклампсія та затримка росту плода. Це важливо для лікарів жіночої консультації, оскільки чим раніше ми починаємо фармакологічну корекцію аспірином у жінок з групи ризику, тим кращі у нас перинатальні наслідки. Також часто самі вагітні виявляють бажання здати розширений скринінговий аналіз з особистих міркувань.

Питання 2: Якому онлайн калькулятору надаєте перевагу і чому?

Відповідь: Дякую за запитання, Олександро Григорівно! Частіше я користуюсь калькулятором Гратакоса (Барселона), тому що особисто мені він

є зручнішим в користуванні. Також даний калькулятор відразу дає рекомендації щодо моніторингу вагітності та термінів пологорозрішення. З моїх особистих спостережень калькулятор Fetal Medicine Foundation дає нижчі процентилі по передбачуваній масі плоду.

4. Д.мед.н., проф. Остафійчук Світлана Олександровна (рецензент):

Питання 1: Чому у запропонованій Вами шкалі оцінки сонографічних ознак передбачувана маса плоду з 3 по 10 процентиль оцінюється в 1 бал, а передбачувана маса плоду менше 3 процентилю в 6 балів?

Відповідь: Дякую за запитання, Світлано Олександровно! Шкала розроблялась, а згодом впродовж роботи, удосконалювалась на основі вже існуючих оціночних шкал, а власне першочергово, на базуючись на ознаках, асоційованих з патологією плаценти при затримці росту плода згідно Клінічної настанови, заснованої на доказах «Затримка росту плода». Тому ознакам, які є чітко доведеними при затримці росту плода присвоювалось одразу 6 балів для уникнення хибнонегативних результатів.

Питання 2: Чи проводилася жінкам з затримкою росту плода фармакологічна корекція і чи відмітили ви вплив на стан системи мати-плацента-плід?

Відповідь: Дякую за запитання, Світлано Олександровно! Даний аспект не був предметом нашого дослідження, але наскільки відомо з анамнезу, описаного в історії вагітності та пологів – жінкам з факторами ризику порушення плодово-плацентарних взаємовідносин фармакологічна корекція не проводилася, оскільки не доведена ефективність фармакологічної корекції при затримці росту плода. Акцент зміщується на раннє виявлення та профілактику таких порушень.

Питання 3: У Вас досить вражаючий об'єм опрацьованих джерел англомовної літератури. А чи знаходили ви вітчизняні роботи на дану тематику?

Відповідь: Дякую за запитання, Світлано Олександровно! Так. Багато наукових праць по даній тематиці є у присутніх сьогодні колег, стейкхолдерів та рецензентів, які працюють в даному напрямку. Також відомо праці науковців Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Одеського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Щупика.

5. К.мед.н., доц. Ленчук Тетяна Любомирівна:

Питання 1: Чи можливо, опираючись на результати УЗД та перинатального біохімічного скринінгу першого триместру жінок з COVID-19 в анамнезі, прогнозувати перебіг вагітності?

Відповідь: Дякую за запитання, Тетяно Любомирівно! Комбінований пренатальний скринінг першого триместру направлений на виявлення не лише хромосомних аномалій, а також на розрахунки ризиків по прееклампсії, затримці росту плода до 37 тижня та на ризики передчасних пологів до 34 тижня. Але розрахунки та прогноз в першому триместрі суттєво не відрізнялися в умовно здорових жінок та тих, у яких обтяжений COVID-19 анамнез. За нашими дослідженнями, а саме – сонографічними показниками, отриманими у період 18-22 тижня вагітності, перші висновки про прогнози можна робити в другому триместрі, коли ми оцінюємо фетометрію та вже сформовану до цього терміну плаценту.

Питання 2: Чи внесли б Ви зміни до алгоритму УЗД дослідженъ вагітних жінок в яких анамнез обтяжений коронавірусною хворобою-2019?

Відповідь: Дякую за запитання, Тетяно Любомирівно! Наразі немає розробленого алгоритму моніторингу жінок, які в анамнезі під час вагітності мали б коронавірусну хворобу-2019. На мою думку, повинні бути сформовані чіткі критерії та покази проведення додаткових УЗД окрім тих, які є рекомендовані в наказі «Нормальна вагітність». Відповідно до даного наказу в Україні рекомендовано два обов'язкових УЗД в 11,1-13,6 тижнів та у 18-22

тижні. Усім жінкам, у яких виявлені зміни в структурі плаценти чи наявні зміни гемодинаміки я рекомендувала б обов'язкове проведення УЗД в 28-32 тижні, а далі при підозрі на малий для гестаційного віку плід чи затримку росту плода – у 35-36 тижнів.

6. К.мед.н., доц. Мацькевич Вікторія Миколаївна:

Питання 1: З якою метою до групи виключення Ви віднесли жінок, у яких в анамнезі під час вагітності застосувалась епіуральна чи загальна анестезія?

Відповідь: Дякую за запитання, Вікторіє Миколаївно! Як відомо, анестетики можуть по-різному здійснювати вплив на матково-плацентарний кровообіг, особливо, якщо мають гіпотензивний ефект. Таку дію чинять барбітурати, інгаляційні анестетики. Епіуральна анестезія може спричиняти посилення матково-плацентарного кровотоку. Тому для уникнення хибнопозитивних результатів у дослідженні такі пацієнтки з групи виключалися.

Питання 2: Чому в групу дослідження і контролю входили жінки з легкою анемією, але виключались з анемією середнього ступеня?

Відповідь: Дякую за запитання, Вікторіє Миколаївно! Не було статистичної достовірності для анемії легкого ступеня між .між обома групами, тобто когорти були однорідними. Легкий ступінь анемії був коригований фармацевтичними препаратами і уже в другому та третьому триместрі відсоток анемій зменшувалась, оскільки аналізи жінок контролювались лікарем на відміну від вперше виявленого стану на початку вагітності. Щодо середнього ступеня анемії, то він може потребувати більш складної та довготривалої фармакологічної корекції, а некорегована анемія середнього та важкого ступеня важкості може впливати на стан матково-плацентарного та фето-плацентарного кровообігу.

7. К.мед.н., доц. директор ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України Головчак Ігор Степанович:

Питання 1: Чому жінки, вагітність яких наступила завдяки репродуктивним технологіям, були виключені з груп досліджень?

Відповідь: Дякую за запитання, Ігоре Степановичу! Після допоміжних репродуктивних технологій, а саме при використанні донорської яйцеклітини може відбуватися аномальна імунологічна взаємодія матері та плоду. Тому у таких жінок можуть спостерігатись явища парабазального та базального вілліту, що часто пов'язаний з хронічним децидуїтом. Такі результати могли б бути хибнопозитивними у поточному дослідженні. Інші випадки допоміжних репродуктивних технологій теж не включали, оскільки групи підбирались з максимальним уникненням додаткового фактору впливу при подальшому трактуванні отриманих результатів. Але оскільки COVID-19 та його дія на плід залишатимуться і далі актуальними, то перспективи подальших досліджень із розширенням вибірок є близькими для наступного вивчення.

Питання 2: Скажіть, будь ласка, за допомогою яких ультразвукових апаратів Ви здійснювали обстеження пацієнток?

Відповідь: Дякую за запитання, Ігоре Степановичу! Ультразвукове обстеження фетоплацентарного комплексу проводилось на ультразвукових апаратах марки Samsung HERA I10 з використанням конвексного передавача (частота 1-8 МГц), який є апаратом преміум-класу з високою діагностичною точністю в перинатології.

8. Завідувач патологоанатомічним відділенням КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» Василик Володимир Миколайович:

Питання 1: Чому при проведенні імуногістологічного дослідження Ви обрали маркери CD-3, CD-68, CD-34?

Відповідь: Дякую за запитання, Володимире Миколайовичу! CD 34 це маркер для імунотипування ендотелію судин третинних ворсинок хоріона.

CD3 і CD68 використовували для визначення хронічного запалення, оскільки це маркери для ідентифікації Т-лімфоцитів і макрофагів.

Питання 2: У Ваших дослідженнях описано сонографічно такі ознаки як плацентарні лакуни. Чи визначалось морфологічно після пологів, що було субстратом таких лакун?

Відповідь: Дякую за запитання, Володимире Миколайовичу! У частини жінок, особливо якщо розміри лакун були більше 3 см субстратом були ділянки тромбозів. У багатьох жінок морфологічного субстрату плацентарного озера визначено не було, оскільки тканина плаценти не досліджується морфологічно в повному об'ємі, а здійснюється вирізка лиш з певних зон.

1. Виконання освітньо-наукової програми.

Аспірантом Вдовенко Адріаною Василівною повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Івано-Франківського національного медичного університету.

Аспірант Вдовенко Адріана Василівна здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (напрямок «Променева діагностика та променева терапія»); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загальнокультурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі,

а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми).

Індивідуальний план наукової роботи аспіранта Вдовенко Адріани Василівни був затверджений рішенням Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету від 29.12.2020 року (протокол № 15). Науковий керівник, доктор медичних наук, професор Рижик Валер'ян Миколайович, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Термін виконання роботи: 01.10.2020-30.09.2024 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи аспіранта Вдовенко Адріани Василівни виконано своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестацій.

Дослідження (клінічні, лабораторні, експериментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), яка спричинила пандемію стала викликом для системи охорони здоров'я у всьому світі, зачепивши усі ланки надання медичної допомоги, усі вікові групи та соціальні верстви населення. Особливою категорією є вагітні жінки, стан яких передбачає обережне та обґрутоване застосування діагностичних методів та медикаментозних середників. За період 2020-2022 року результати розроблених та застосованих вакцин проти COVID-19 показали ефективний результат у запобіганні важкого перебігу та смертності у тому числі серед вагітних. Але стратегія проведення рекомендованою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) вакцинації вагітних від COVID-19 відрізняється у багатьох країнах – від максимального охоплення щепленням у Ізраїлі та Європі до стриманого застосування вакцин для цієї когорти у Китаї

та Індії. За даними систематичних оглядів та метааналізів Marchand et al (2021 р.) та Simbar et al. (2023 р.) вагітні жінки частіше потребують госпіталізації, вищого рівня медичної допомоги, включаючи лікування у відділенні інтенсивної терапії та збільшену потребу в респіраторній підтримці. Проблемою також є швидка мутація коронавірусу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), альфа та дельта штами якого призводили до зростаючої тяжкості перебігу захворювання у вагітних. Okрім цільового ураження органів, клітинні мембрани яких містять ангіотензинперетворючий фермент 2 (ACE2), ряд досліджень свідчить про вплив обмежувальних заходів під час пандемії COVID-19 і власне самого вірусу на ментальне здоров'я вагітних, що проявлялось розвитком депресії, підвищеною тривогою та навіть суїциdalними намірами.

Важливою є діагностична спроможність неінвазивного ультразвуку для оцінки як легеневої тканини, так і стану фетоплацентарного комплексу, що часто було поєднано при моніторингу стану вагітної та плоду і було позитивно оцінено у дослідженнях, як метод високої чутливості у виявленні пневмонії у вагітних, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Оскільки вагітність є динамічним процесом, має велике значення сепаративне вивчення впливу вірусу у кожному з триместрів, так як і фізіологічний стан жінки, і стан розвитку органів плода будуть значно відрізнятись на початкових та кінцевих термінах гестації. Важливим маловивченим питанням залишається спостереження за вагітною і можливість діагностичних неінвазивних скринінгів стану фетоплацентарного комплексу у жінок, що перенесли COVID-19 у першому триместрі вагітності. За даними французького національного відомства з питань охорони здоров'я рекомендується проведення клінічного та ультразвукового спостереження за вагітною жінкою та її плодом для оцінки його росту та об'єму навколоплідних вод у зв'язку з обмеженою та неоднозначною інформацією про можливі наслідки впливу COVID-19 на внутрішньоутробний розвиток плода.

Отже, малодосліджені віддалені наслідки на плід інфекції SARS-CoV-2, перенесеної у жінки в першому триместрі вагітності, потребують детального та ґрунтовного вивчення для визначення ранніх діагностичних предикторів змін в організмі матері, що дозволить оптимізувати подальший супровід вагітності.

4. Тема дисертації затверджена Вчену Радою Івано-Франківського національного медичного університету як «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження вагітних з коронавірусною хворобою COVID-19 в комплексній оцінці структурних особливостей паренхіми та мікроциркуляторного русла нирок» (протокол № 15 від 29.12.2020 р.). Уточнення теми Вчену Радою Івано-Франківського національного медичного університету як «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19» (протокол №6 від 30.05.2023).

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

Дисертаційна робота є фрагментом виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри радіології та радіаційної медицини і кафедри анатомії людини на тему «Променева, клініко-лабораторна діагностика та морфопатогенез органів та систем при дифузному альвеолярному пошкодженні легень» (№ державної реєстрації 0121U108832, термін виконання 2021-2025 рр.).

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Здобувачем обраний напрямок наукового пошуку, сформульовано мету та завдання, розроблений дизайн дослідження, проведено набір хворих, написано всі розділи дисертації, сформовано висновки та практичні рекомендації. Встановлено, що когорта вагітних з коронавірусною хворобою-2019 достовірно відрізняється за підвищеними показниками швидкості осідання еритроцитів (різниця медіан 2,5 мм/ год, p=0,004) та в два рази

частіше за виявленим підвищеним рівнем С-реактивного білка ($p<0,001$), ніж група порівняння. Водночас виявлено слабку силу кореляційного зв'язку між вище вказаними показниками та коронавірусною хворобою-2019. Визначено середню якість моделі при використанні С-реактивного білка для вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби-2019 у першому триместрі ($AUC=0,696$ ($p<0,001$)).

Під час ультразвукового скринінгу другого триместру вагітності систематизовано комплекс наступних сонографічних ознак: гіперехогенні включення ($p=0,00491$), гіперехогенність базальної пластини ($p=0,039$), гіперплазія плаценти ($p=0,03$), наявність плацентарних лакун ($p=0,04$), високорезистентний кровотік в матково-плацентарному кровотоці ($p=0,03$), які відзначаються у жінок з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2. У більшої половини вагітних жінок (57,7%) з обтяженім анамнезом коронавірусної хвороби-2019 встановлено підвищені ознаки тривожності згідно з проведеним анкетуванням у другому триместрі ($p=0,044$).

Вивчено, що характерними сонографічними змінами у третьому триместрі вагітності, обтяженої анамнезом коронавірусної хворобою-2019 є такі ознаки: множинні гіперехогенні включення ($p=0,0001$), лакуни плаценти збільшених розмірів або у більшій кількості ($p=0,01$), гіперплазія плаценти ($p=0,02$), полігідроміон та олігогідроміон ($p<0,01$), порушення гемодинаміки в матково-плацентарному ($p=0,0001$) ($p=0,03$) і плодово-плацентарному кровотоці та невідповідність передбачуваної маси плоду гестаційному віку плода, а саме: малий для гестаційного віку плід ($p=0,03$), затримка росту плода ($p=0,001$).

При проведенні порівняльного аналізу відповідно до запропонованої шкали оцінювання сонографічних ознак, виявлених при третьому скринінговому обстеженні та подальшому співставленні їх з морфологічними знахідками, яким теж присвоєно бали відповідно до значущості виявлених ознак, встановлено прямий високий кореляційний зв'язок ($r=0,835$ при $p<0,0001$) між діагностованою за сонографічними ознаками затримкою росту

плода та подальшими морфологічними знахідками післяполового біоматеріалу плаценти. Для тканин плацент жінок з обтяженим анамнезом коронавірусною хворобою-2019 частіше виявляються об'ємні кластерні кальцинати ($p<0,0001$), масивні перивільозні фібринові відкладення ($p=0,164$), фібринові відкладення навколо стовбурових ворсинок ($p=0,0001$). Характерними морфологічними ознаками плацент жінок з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 та попередньо встановленою сонографічно затримкою росту плода є множинні об'ємні скучення кальцинатів ($p<0,0001$), масивні перивільозні фібринові відкладення ($p=0,0004$), фібринові відкладення навколо стовбурових ворсинок ($p=0,0015$), облітерація судин стовбурових ворсинок($p=0,048$), вілліт високого ступеня ($p=0,00001$), виявлення Т-лімфоцитів ($p=0,0003$).

Оптимізовано алгоритм проведення мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу вагітних з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2. Доведено, що розроблена шкала оцінки сонографічних ознак фетоплацентарного комплексу у другому та третьому триместрах при обтяженому анамнезі коронавірусної хвороби-2019 в першому триместрі вагітності дає можливість чітко віддиференціювати затримку росту плода від малого для гестаційного віку плода згідно встановленого верхнього порогового значення норми – 5 балів. У пацієнток, які набрали 6 і більше балів за шкалою оцінювання сонографічних ознак фетоплацентарного комплексу, слід проводити розширене морфологічне співставлення результатів, які окрім обов'язкового рутинного гістологічного дослідження при потребі слід доповнювати імуногістохімічною та електронно-мікроскопічною діагностикою.

7. Нові науково обґрутовані теоретичні та / або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

Аспірантом Вдовенко Адріаною Василівною у дисертаційній роботі на основі проведених результатів наукових досліджень встановлено підвищення ефективності диференціальної діагностики змін фетоплацентарного комплексу після перенесеної коронавірусної хвороби-2019, шляхом проведення мультипараметричного ультразвукового дослідження, що несе значну інформативність та клінічну цінність в оптимізації супроводу, диференційного підходу та подальшої тактики ведення вагітності.

8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки, рекомендації сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що в цілому дозволило обґрунтувати ряд положень, які мають важливе теоретичне і практичне значення. Результати роботи відповідають запланованій меті та завданням дослідження. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні з застосуванням принципів доказової медицини. Достатня для статистичної обробки кількість клінічних спостережень дозволяє вважати отримані результати вірогідними.

9. Апробація результатів дисертації.

Отримані основні результати проведеного наукового дослідження були представлені та обговорені на:

1. ХХІІ Всеукраїнській науково-технічній конференції молодих вчених, аспірантів і студентів. – м. Одеса. – 20 квітня 2023 р.;
2. XVII Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи дослідень». – м. Луцьк. – 16 травня 2023 р.;
3. ІХ Національному Конгресі «Радіологія в Україні». м. Київ. – 19 жовтня 2023 р.

10. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх

наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації.

За темою та завданнями дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові статті у фахових наукових виданнях України, 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

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

Аспірантом Вдовенко Адріаною Василівною обрано напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, розроблено дизайн дослідження, проведено набір пацієнток та сформовано групи дослідження. Здобувачем особисто здійснювалося спостереження за вагітними в динаміці, систематизовані результати досліджень, проведено аналіз, узагальнення й статистична обробка отриманих результатів. Дисертантом самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлено до публікації наукові статті й тези; отримані результати та рекомендації впроваджені в практичну медицину та навчальний процес.

12. Заключення Комісії з питань етики.

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Вдовенко Адріаною Василівною «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19» (протокол № 138/23 від 24.10.2023 р.)

13. Характеристика первинної документації. Комісія з перевірки первинної документації НДР і дисертаційних робіт при Івано-Франківському національному медичному університеті, що створена наказом в.о. ректора ІФНМУ (наказ № 1246-д від 06.10.2023 року) у складі голови – д.мед.н., професора Л. Є. Ковальчук, членів комісії – д.мед.н., професора М. І. Мізюка та к.мед.н., доцента В. Г. Чмута, провела перевірку первинної документації дисертації Вдовенко А.В. і дійшла висновку, що представлені документи

достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї (протокол № 11 від 15.11.2023 року).

14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плаґіату.

Згідно з експертним висновком про перевірку на наявність академічного плаґіату, затверженого в.о. проректора з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету професором Дмитришин Т.М. 17.01.2024 р., унікальність дисертаційної роботи становить 97,07% і відповідно до п. 8 «Положення про виявлення та запобігання академічного плаґіату в Івано-Франківському національному медичному університеті» робота допускається до захисту.

15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації.

Матеріали дисертації вкладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладання.

Дисертація викладена українською мовою на 235 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 143 сторінок друкованого тексту. Роботу проілюстровано 56 рисунками та 12 таблицями. Список використаних джерел містить 389 найменування, із яких 26 кирилицею та 363 латиницею.

Анотація двома мовами включає: мету дослідження, актуальність роботи, завдання наукового дослідження, характеристику змісту роботи, отримані результати та висновки.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

У розділі дисертації «Огляд літератури» представлено сучасні дані світових досягнень і відкриттів з проблеми «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженням анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19».

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» описує дизайн клінічного дослідження, методи загальних клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичного аналізу, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників та етичну складову дослідження.

У третьому, четвертому та п'ятому розділах авторкою проведений проспективний аналіз клінічних та патогенетичних особливостей перебігу вагітності з перенесеною коронавірусною хворобою COVID-19 та проаналізовано ультразвукові ознаки з морфологічним підтвердженням біологічних тканин післяполового посліду. Розділи написані в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстровані табличним матеріалом, ультразвуковими сканограмами фетоплацентарного комплексу, фотографіями патогістологічного, імуногістохімічного та електронно-мікроскопічного дослідження, а також гістограмами для представлення результатів отриманих даних.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів проведених методів дослідження» було структуровано отримані дані, здійснено порівняння їх з дослідженнями інших науковців, узагальнено результати виконаних клінічних та інструментальних досліджень і запропоновано нове вирішення наукових задач.

16. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Уперше було уточнено наукові дані щодо особливостей клініко-лабораторних та сонографічних змін фетоплацентарного комплексу у вагітних з обтяженням анамнезом COVID-19, перенесеним в першому триместрі. Виявлено, що у вагітних впродовж захворювання COVID-19 підвищений рівень С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів.

Доповнено наукові дані в процесі ультразвукового скринінгу другого триместру при дослідженні фетоплацентарного комплексу у вагітних з обтяженням анамнезом COVID-19, де частіше виявлено гіперехогенні включення, гіперехогенність базальної пластини, гіперплазія плаценти, наявність плацентарних лакун, високорезистентний кровотік в маткових артеріях.

Доведено при оцінці тривожного стану на основі анкетування на 11,7%, що більше вагітних після перенесеного COVID-19 мали підвищені ознаки тривожності.

Вперше розроблено шкалу для оцінки змін стану фетоплацентарного комплексу після перенесеного COVID-19 на основі комплексного мультипараметричного ультразвукового дослідження та співставлення виявлених ознак з морфологічними знахідками.

Дістало подальший розвиток вивчення частоти та характерних доплерографічних і фетометричних змін при діагностиці фетоплацентарного комплексу під час третього скринінгу у вагітних з обтяженням анамнезом COVID-19, де виявлено достовірно частіше гіперехогенні включення, лакуни плаценти, гіперплазію, зміну рівня амніотичної рідини і гемодинаміки в матково-плацентарному та плодово-плацентарному кровотоці та невідповідність передбачуваної маси плода гестаційному віку плода, а при морфологічному аналізі тканин плаценти у жінок з діагностованою пренатально сонографічно затримкою росту плода достовірно виявлено ознаки масивних перивілльозних фібринових відкладень, фібринових відкладень навколо стовбурових ворсинок, облітерації судин стовбурових ворсинок, вілліту високого ступеня, наявність Т-лімфоцитів.

Розширено наукові поняття щодо морфологічного субстрату змін плаценти після перенесеного COVID-19 та встановлено співвідношення виявлених морфологічних післяпологових ознак з попередньо діагностованими ультразвуковими знахідками плаценти, а саме 6 і більше

балів шкали ультразвукових ознак співвідносилось з набраними 9 і більше балами шкали морфологічної оцінки плаценти.

Вперше визначено поріг сонографічних критеріїв оцінки фетоплацентарного комплексу жінок з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, що потребують подальшої морфологічної оцінки післяпологового біоматеріалу плаценти.

17. Практичне значення роботи.

Розроблено алгоритм ультразвукового менеджменту та моніторингу вагітних з перенесеним COVID-19 в першому триместрі вагітності відповідно до ультразвукових змін фетоплацентарного комплексу з присвоєнням ознакам відповідних балів.

Запатентовано та впроваджено спосіб забору потенційно інфікованого біологічного матеріалу посліду при підозрі на карантинне інфекційне захворювання (Патент України на корисну модель №154474. 2023 листопад 15 Бюл. № 46, заявл. 08.05.2023, u202302161). Запатентовано спосіб морфометричного визначення розмірів судин плаценти при затримці росту плода (Патент України на корисну модель №155120. 2024 січень 17 Бюл. № 3, заявл. 24.07.2023, u202303565).

Розроблено шкалу з визначенням порогового значення для своєчасного виявлення ультразвукових змін у фетоплацентарному комплексі та удосконалення клінічного маршруту і покращення ефективності медичної допомоги вагітній при передбачуваних патологічних станах плоду та подальшим морфологічним співставленням попередньо діагностованих сонографічних змін у плаценті.

8. Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження, що включають запропонований дисертантою спосіб забору біологічного матеріалу посліду впроваджено в роботу патологоанатомічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затверджено 22.12.2023 р.), товариства з обмеженою відповідальністю «Гістологія»

(затверджено 30.11.2023 р.), відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» (затверджено 26.12.2023 р.). Результати дослідження, що включають оптимізацію ультразвукового менеджменту жінок з обтяженим анамнезом COVID-19 впроваджено в практику комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок №3» (затверджено 13.11.2023 р.), медичного центру «Гравімед» (затверджено 14.11.2023 р.), медичного центру «Доктор Царук» (затверджено 10.11.2023 р.), медичного центру «Оксфорд Медікал» (затверджено 21.12.2023 р.) Наукові результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри радіології та радіаційної медицини (затверджено 19.10.2023 р.), кафедри анатомії людини (затверджено 16.11.2023 р.) Івано-Франківського національного медичного університету.

19. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукова праця Вдовенко Адріани Василівни на тему «Можливості мультипараметричного ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу з обтяженим анамнезом коронавірусною хворобою COVID-19» є завершеним, самостійно виконаним дослідженням, яке вирішує актуальну проблему практичної медицини в галузі променевої діагностики, а саме, напрямку пренатальної діагностики: підвищує ефективність диференціальної діагностики змін фетоплацентарного комплексу після перенесеної коронавірусної хвороби-2019 шляхом проведення мультипараметричного ультразвукового дослідження, що несе значну інформативність та клінічну цінність в оптимізації супроводу, диференційного підходу та подальшої тактики ведення вагітності.

Висновок

Дана дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Вдовенко Адріані Василівні звернутися до Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 10 із 10 присутніх.

Голова засідання

**в.о. проректора з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**

Тетяна ДМИТРИШИН



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Рижик ВМ, Вдовенко АВ. Доплерівське дослідження матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних з обтяженим анамнезом коронавірусною хворобою (COVID-19). Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС. 2022;(16-17-(61-62)):24-30. Доступний у: <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/6>

DOI: 10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-24-30 (*Аспірантка провела відбір клінічного матеріалу, практичне обстеження пацієнтів з відібраних когорт, статистичний аналіз отриманих результатів та підготувала рукопис до подання. Співавтор публікації професор Рижик В.М. надав консультативну допомогу щодо дизайну роботи та провів редакційні правки підготовленого рукопису.*)

2. Вдовенко А. Ультразвукові та морфологічні зміни структури плаценти у пацієнтів в третьому триместрі вагітності під час гострого інфікування вірусом SARS-COV-2. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС. 2023;(19(67)):40-9.

Доступний у: <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/39>
DOI:

[https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19\(67\)-32-38](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-32-38)

3. Вдовенко А. Ультразвукова картина фетоплацентарного комплексу в оцінці затримки росту плода у вагітних після перенесеної коронавірусної хвороби-2019. Art of Medicine. 2023;27(3):25-30.

Доступний у: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1003>
DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.25>

4. Вдовенко А. Клініко-лабораторні зміни та ультразвукова оцінка фетоплацентарного комплексу у другому триместрі вагітності в пацієнток з обтяженням анамнезом нової коронавірусної хвороби-2019: порівняльний аналіз з даними першого триместру. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС. 2023;20:28-38.

Доступний у: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-20\(70\)-28-38](https://doi.org/10.21802/2304-7437-20(70)-28-38)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Вдовенко АВ. Можливості телемедицини при ультразвуковому дослідженні фетоплацентарного комплексу у пацієнток з коронавірусною хворобою. Матеріали тез на ХХІІІ Всеукраїнській науково-технічній конференції молодих вчених, аспірантів і студентів (м. Одеса, 20 квітня 2023 р., с. 431-432). *Тези та усна доповідь*.

2. Вдовенко АВ. Особливості проведення ультразвукового обстеження вагітних, інфікованих вірусом SARS-CoV-2 в умовах пологового будинку. Матеріали тез доповідей XVII Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень» (м. Луцьк, 16 травня 2023 р., с. 663-664). *Тези та усна доповідь*.

3. Вдовенко АВ. Ультразвукова картина затримки росту плода у вагітних після перенесеного COVID-19 у першому триместрі. Матеріали тез доповідей IX Національного Конгресу «Радіологія в Україні» (м. Київ, 19-21 жовтня 2023 р., с. 101). *Тези та усна доповідь*.

Охоронні документи на об'єкти інтелектуальної власності, в яких додатково відображені наукові результати дисертаций:

1. Вдовенко АВ, Рижик ВМ, винахідники; Івано-Франківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб забору потенційно інфікованого біологічного матеріалу посліду при підозрі на карантинне інфекційне захворювання. Патент України на корисну модель №154474. 2023 листопад 15 Бюл. № 46, заявл. 08.05.2023, u202302161.

2. Вдовенко АВ, Рижик ВМ, винахідники; Івано-Франківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб морфометричного визначення розмірів судин плаценти при затримці росту плода. Патент України на корисну модель №155120. 2024 січень 17 Бюл. № 3, заявл. 24.07.2023, u202303565.