ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Говсєєва Дмитра Олександровича на дисертаційну роботу
Рогави Ірми Володимирівни
«Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій»,
подану в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.062 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика України Савченко Сергій Євгенійович.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Проблема профілактики та прогнозування гестаційних захворювань, до яких належить прееклампсія, залишається у центрі уваги вчених у всьому світі. Така актуальність обумовлена, з одного боку досить широким її поширенням (2-8%), а з іншого, розвитком ускладнень які можуть призводити до материнських та перинатальних втрат.

Доведено, що використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а також застосування естрогенів, які під час імплантації призводять до порушення плацентації та зниження матково-плацентарного кровообігу, можуть сприяти розвитку прееклампсії.

Незважаючи на профілактику та застосування існуючих методів лікування, на жаль, досі не вдалось досягти зниження частоти розвитку

прееклампсії та її наслідків. Це пояснює прагнення дослідників до ефективного прогнозування гестаційних ускладнень, починаючи з I триместру вагітності, та виділення групи жінок високого ризику з метою застосування алгоритму направленого на зниження ризику розвитку прееклампсії, затримки росту плода та ін.

Отже, дисертація Рогави О.В. «Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій» є актуальною і покликана вирішити важливе науково-практичне завдання щодо підвищення ефективності прогнозування та профілактики розвитку прееклампсії у пацієнток, що завагітніли внаслідок застосування ДРТ.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів полягає в наступному:

- встановлена частота прееклампсії різного ступеню важкості, у жінок які завагітніли внаслідок використання ДРТ;

- визначені нові патогенетичні ланки та фактори ризику прееклампсії після ДРТ;

- показано, що при прееклампсії, відмічаються: порушення ферментативної функції печінки (зростаня АлТ, АсТ), проатерогенні зміни ліпідного спектру (зростання тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів

високої та дуже високої щільності, індексу атерогенності), знижений рівень вітаміну D, запальна реакція (зміни цитокінового балансу у прозапальному напрямку), протромботичні зрушення гемостазу (зростання агрегації тромбоцитів при відносній тромбоцитопенії, підвищення рівня фібриногену, та фактору фон Віллебранда), ендотеліальна дисфункція (високий рівень D-димеру), порушення нейро-вегетативної регуляції, підвищення тривожності;

- вивчено морфологогічні (загальна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії) та імуногістохімічні дослідження плаценти (зниження експресії CD31+, високий рівень експресії фактору фон Віллебранду та VEGF вказує на ендотеліальну дисфункцію, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез);

- підтверджені виявлені порушення гомеостазу, особливо при ранній формі прееклампсії ;

- показана висока точність нового алгоритму прогнозування прееклампсії;

- доведена ефективність запропонованого диференційованого за ступенем ризику лікувально-профілактичного алгоритму ведення жінок, що завагітніли внаслідок застосування ДРТ.

4. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в наступному:

- доповненні теорії патогенезу прееклампсії з урахуванням виявлених порушень гомеостазу (порушення функції печінки та ліпідного обміну, зниження вітаміну D, запальні та протромботичні зміни, порушення нейро-вегетативної регуляції та психологічні зміни);

- дослідження функції печінки, ліпідного спектру, цитокінового профілю, рівня вітаміну D, показників системи гемостазу, нейро-вегетативної регуляції та особливостей психоемоційного стану вагітної дозволять більш ефективно та індивідуалізовано проводити профілактику прееклампсії з ранніх термінів вагітності після ДРТ.

5. Практичне значення результатів дослідження полягає в наступному:

- рекомендовано вагітних після ДРТ відносити до групи ризику прееклампсії з раннім початком (11-14 тижнів вагітності) її профілактики аспірином;

- для оцінки ступеню ризику прееклампсії рекомендовано проведення низки обстежень (визначення анамнезу, доплерометрія з визначенням індексу резистентності маткових артерій у 11-14 тижнів вагітності, оцінка стану нейро-вегетативної регуляції, додатково визначення ліпідного спектру крові (тригліцериди), рівню вітаміну D, цитокінового профілю, D-димеру та фактору фон Віллебранда;

- запропоновано та впроваджено простий у використанні високоточний алгоритм прогнозування прееклампсії з підрахунком суми прогностичних коефіцієнтів та оцінкою ступеня ризику прееклампсії;

- рекомендації по застосуванню лікувально-профілактичного комплексу залежно від помірного або високого ризику прееклампсії (включає базову профілактику аспірином та додаткові терапевтичні заходи);

- обгрунтована необхідність використання психопрофілактики (музикотерапія та кататимо-імагітивна терапія), призначення вітаміну D в залежності від ступеня його недостатності та препаратів ω3;

- рекомендовано збалансоване харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробове харчування), корекція способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, помірне фізичне навантаження).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику КНП «Київський центр репродуктивної та перинатальної медицини» та кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, високий, що підтверджується достатнім обсягом проаналізованих джерел інформації, адекватною сучасною статистичною обробкою даних, що дозволило отримати результати високого ступеня вірогідності для розв'язання поставлених завдань і досягнення мети дослідження. Репрезентативність вибіркових сукупностей при проведенні дослідження забезпечувалась типологічними властивостями вибірок та розрахунком необхідного об’єму груп спостережень.

Отримані автором результати власних досліджень, сформульовані висновки та рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень (комплексно обстежено 200 жінок після ДРТ, для перевірки ефективності комплексу профілактичних заходів обстежено 60 вагітних, проведені морфологічні та імуногістохімічні дослідження 30 плацент) дозволяють вважати отримані результати достовірними. Отримані результати адекватно статистично оброблено і проаналізовано з використанням сучасних методів системного підходу. Представлені таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження, а наукові положення та рекомендації - науково обґрунтовані.

Отже, розроблений дизайн та обраний методичний апарат дисертаційного дослідження дозволили забезпечити репрезентативність даних, отримати достовірні результати, вирішити поставлені завдання і досягти мети.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Структура дисертації повністю відповідає існуючим вимогам до даного виду кваліфікаційної праці. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту, з яких 150 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків і списку використаних джерел, що включає 185 посилань, з яких 47 джерел кирилицею і 138 латиною, а також має 2 додатки. Дисертація ілюстрована 35 таблицями та 46 рисунками. Представлені результати дослідження за розділами є логічними і відповідають етапам дослідження та поставленим завданням.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, визначено її мету, об'єкт та предмет дослідження, розкрито суть наукової новизни та практичне значення отриманих результатів, наведено кількість та структура публікацій за темою та описано особистий внесок автора у виконання роботи.

У першому розділі представлено аналіз сучасної наукової літератури (переважно зарубіжної) за напрямком наукового дослідження, що дало можливість окреслити комплекс невирішених проблем і актуальних питань щодо особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу та механізмів виникнення прееклампсії, а також сучасних методів її прогнозування та профілактики.

У другому розділі дисертації, а саме: «Матеріали і методи дослідження», описано загальний дизайн дослідження, групи дослідження, критерії включення, невключення та виключення вагітних з дослідження, методи загальних та спеціальних клінічних, лабораторних, інструментальних та інших досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. У розділі

викладені методи статистичної обробки результатів дослідження. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ дисертації - «Особливості перебігу вагітності, стану плода і новонародженого у жінок після ДРТ з прееклампсією» написаний глибинно з інформативними таблицями та рисунками, ґрунтовно описано медико-соціальні особливості, анамнез, клінічний перебіг вагітності та перинатальні наслідки, результати доплерометричного обстеження вагітних жінок після ДРТ залежно від наявності прееклампсії. Розділ закінчується аналізом залежності від терміну виникнення прееклампсії найбільш значимих показників, що суттєво відрізняли підгрупу з прееклампсією, який дозволив автору зробити висновок, що і пізня, і рання прееклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії, що підтверджує різні механізми їх виникнення у вагітних після ДРТ: рання прееклампсія обумовлена порушеннями плацентації, а пізня материнські причинами (зрив адаптації в кінці вагітності).

У четвертому розділі автором детально досліджено функціональний стан фетоплацентарного комплексу та ускладнення, пов'язаних з ним. Було визначено і глибинно проаналізовано показники: трансаміназ та ліпідограми, концентрація вітаміну D, цитокіновий профіль, показники системи гемостазу жінок у I триместрі вагітності після ДРТ залежно від наявності та терміну розвитку прееклампсії. Для підтвердження гіпотези, що прееклампсія завжди є проявом зриву адаптації на системному рівні та враховуючи психотравмуючий досвід лікування безпліддя автор дослідила також вегетативний статус та психоемоційний стан обстежених жінок. Виявлені комплексними дослідженнями порушення найбільш виражені у тих вагітних, у яких пізніше розвинулась рання прееклампсія. При пізній прееклампсії показники у I триместрі вагітності свідчать лише про менш виражену напруженість систем адаптації. Виділені зміни досліджуваних

показників, які можуть бути ранніми маркерами виникнення прееклампсії у жінок після ДРТ.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження присвячено визначенню морфологічних та імуногістохімічних ознак плацентарних порушень у жінок з прееклампсією, що завагітніли після ДРТ. Слід підкреслити ретельність та ґрунтовність підходу до написання даного розділу, велику кількість ілюстративного матеріалу, який представляє патоморфологічні особливості тканин плодових оболонок, пуповину та плаценти у жінок після ДРТ з прееклампсією і без даного ускладнення вагітності відносно інволютивно-пристосувальних змін посліду при фізіологічній вагітності. Загальна картина відповідала в 60% випадках (рання прееклампсія) декомпенсованій хронічній плацентарній недостатності, в 40% випадках (пізня прееклампсія) відповідно субкомпенсованій. Морфологічна картина відображала прояви тромботичної мікроангіопатії, якій відводять провідне місце у патогенезі прееклампсії. Імуногістохімічні дослідження експресії CD31+, фактору фон Віллебранду та VEGF підтверджують дисфункцію ендотеілію та тромботичні порушення судин плаценти, незбалансований ангіогенез. Виявлені зміни більш виражені при ранньому розвитку прееклампсії, що відповідає сучасним поглядам про її плацентарне походження.

У шостому розділі описано розроблений автором на основі отриманих результатів дослідження комплекс профілактичних заходів для вагітних після ДРТ з високим ризиком прееклампсії. У першому підрозділі представлено розроблений алгоритм прогнозування, який у 2 кроки дозволяє спочатку оцінити ризик прееклампсії на основі даних анамнезу, а потім уточнити прогноз з урахуванням перебігу вагітності та результатів додаткових обстежень. Показана висока точність прогнозування – 85%. У другому підрозділі описані рекомендовані профілактичні заходи для зниження частоти прееклампсії у вагітних після ДРТ. Застосування

комплексу заходів, до якого включені: аспірин, препарати вітаміну Д, поліненасичені жирні кислоти, корекція способу життя та психокоригуюча терапія диференційовано відносно ризику прееклампсії. Доведена висока ефективність розробленого комплексу заходів в плані нормалізації гомеостазу вагітних, зниження частоти і тяжкості прееклампсії, покращення перинатальних наслідків дозволяє автору рекомендувати його для впровадження в медичну практику.

У розділі «Узагальнення та обговорення отриманих результатів» систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведено їх порівняльний аналіз з літературними даними, зроблено конкретизуючи висновки.

Висновки й практичні рекомендації аргументовані, містять достовірний фактичний матеріал, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відображають її зміст, відповідають вимогам МОН України.

Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не має. До несуттєвих можна віднести завеликі заключні частини кожного розділу та незначну кількість друкарських помилок, що не знижує цінності роботи в цілому.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. З якою метою проводились імуногістохімічні дослідження плаценти? Чим обґрунтований вибір імуногістохімічних маркерів?
2. Чому основним напрямком дослідження Ви обрали саме прогнозування?
3. Які прогностичні показники виявились найбільш інформативними?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 9 робіт, з них 4 статті у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 1 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, 1 – у фахових виданнях країн ЄС (Польща), 2 – тези наукових конференції, отриманий патент України на корисну модель.

Основні положення дисертації та результати наукових досліджень оприлюднені на науково-практичних семінарах та конференціях, зокрема з міжнародною участю, а саме: Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса, 21-22 вересня 2017 р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.)» (м.Київ, 20-21 вересня 2018 р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м.Київ, 3-4 жовтня 2019 р.), «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (м.Чернівці, 21-22 лютого 2019 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м.Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.).

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, шо виносяться на захист.

Мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником. Автор самостійно провела інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Дисертант особисто провела дослідження, збір клінічного матеріалу. Самостійно сформувала групи вагітних та особисто провела клінічний аналіз перебігу вагітності й пологів, а також визначила стан новонароджених. Всі клінічні спостереження та аналіз, що глибинно досліджують гомеостаз вагітних, проведені при виконанні дисертаційної роботи, були виконані самостійно.

Аналіз результатів дослідження, узагальнення, статистична обробка клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, оформлення проведені автором самостійно.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату. фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Рогави Ірми Володимирівни «Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи StrikePlagiarism.com не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Рогави Ірми Володимирівни є оригінальним.

11. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертаційна робота Рогави Ірми Володимирівни «Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій» відповідає галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.062.

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

Дисертаційна робота Рогави Ірми Володимирівни «Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв’язують важливе науково-практичне завдання – зниження частоти та тяжкості прееклампсії у жінок після допоміжних репродуктивних технологій на підставі вивчення гомеостазу організму жінки, а також удосконалення методів прогнозування і профілактики прееклампсії.

Представлена дисертаційна робота Рогави Ірми Володимирівни «Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій» за своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, рівнем їх висвітлення повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеню доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров’я

за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор Рогава Ірма Володимирівна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри Акушерства, гінекології
та неонатології післядипломної освіти
НМУ імені О.О. Богомольця **Д.О. Говсєєв**

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
01. 12 2021

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
м. Київ
Ідентифікаційний код 02010787