

ВІДГУК

офіційного опонента чл.-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Венцківського Бориса Михайловича на дисертаційну роботу Ткаченка Андрія Володимировича «Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність обраного автором наукового напрямку обумовлена наступним: дані літератури свідчать, що перебіг багатоплідної вагітності відрізняється від одноплідної більш частим виникненням гестаційних ускладнень, і чим вище порядок багатоплідності, тим більшим є ризик виникнення акушерських та перинатальних ускладнень.

У 70-85% вагітних з багатопліддям спостерігається обтяжений і тільки в 15-30% – фізіологічний перебіг вагітності. У I триместрі в 15-20% випадків відзначається феномен «зниклого близнюка». У II та III триместрах найбільш частими ускладненнями є загроза переривання, невиношування, передчасні пологи, що зустрічаються майже в кожній третій вагітній з двійнею.

Встановлено, що при вагітності двійнею, відбувається збільшення обсягу внутрішньосудинного простору, що у свою чергу супроводжується певним зниженням рівнів гемоглобіну та гематокриту, особливо в II триместрі гестації. Отже, помірна анемія при багатоплідді може вважатися компенсаторним фактором. Насправді ж у таких вагітних відбувається активний процес кровотворення та загальний об'єм маси еритроцитів у них вище, ніж на початку вагітності, або в жінок з одноплідною вагітністю в тих самих термінах гестації. Необхідність значного збільшення продукції еритроцитів під час багатоплідної вагітності може призводити в низці випадків до виснаження запасів заліза і, таким чином, мати роль пускового механізму в розвитку залізодефіцитної анемії.

При багатоплідній гестації, імовірно, через високий ступінь напруги адаптаційних механізмів організму вагітної та підвищене антигенне навантаження систем імунологічного нагляду та регулювання, помічена більш висока частота виникнення ранніх гестозів та преєклампсії – від 10.2% до 68.4%. Можливо через велику площу плацентарної поверхні при багатоплідній вагітності частіше спостерігаються аномалії кріплення та локалізації плаценти, зокрема її передлежання (0,55%), ніж при одноплідній (0,31%).

Отже, оцінка вірогідності виникнення та своєчасна діагностика багатоплідної вагітності, скорочення термінів встановлення та верифікації самого факту і ступеню багатопліддя мають велике значення для прогнозування результату гестації та оптимізації її наслідків як для матері, так і для плодів. Пологи декількома плодами складаючи лише 1,5-3% від загальної кількості пологів “забезпечують” від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат. Збільшення частоти багатопліддя впливає на акушерські та перинатальні показники в цілому, висуваючи проблему багатоплідної вагітності в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології.

Все вищезгадане безумовно свідчить про актуальність обраної теми представленого на рецензію наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (державний реєстраційний номер 0112U002357, термін виконання – 2012-2020 рр.). Дисертант є виконавцем фрагменту наукової роботи.

Розглядаючи основні риси **наукової новизни** представленої докторської дисертації, необхідно відзначити, що автор отримав подальший новий розвиток уявлення про патогенез перинатальних уражень при

багатоплідній вагітності. Довів провідну роль динаміки продукції ангіогенних факторів росту, її взаємозв'язок зі станом кровоплину в системі мати-плацента-плід, а також із процесами порушення плацентації та неоангіогенезу й розвитком ускладнень при вагітності двійнею.

Автор дослідив частоту, уточнив структуру та визначив терміни виникнення найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень і вперше в порівняльному аспекті проаналізував перинатальні наслідки розродження в залежності від форми двоплідної вагітності, а також конституційних особливостей матерів.

Вперше дослідив механізми нейроендокринної, біохімічної та імунної адаптації материнського організму при двоплідній вагітності в залежності від форми плацентації та вдосконалив наявні наукові дані про патогенез найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень в даній когорті пацієнтів.

Автором розширені наукові поняття щодо характеру метаболічних порушень, які є одним з основних чинників ушкодження фетоплацентарного комплексу, та доповнено наукові дані, що безпосередніми факторами впливу при цьому є накопичення продуктів оксидативного стресу гіпоксичного генезу. Уточнив та конкретизував наукові дані про роль регуляторних цитокінів та сигнальних молекул в розвитку патології при багатоплідній вагітності та вивчив їх роль в імунозалежних процесах при вагітності двійнею. Дисертант провів дослідження морфо-функціональних змін у плаценті, материнських і фетальних ангіогенних впливів при багатоплідді, що дозволило йому обґрунтувати нову наукову концепцію розвитку патологічних змін та розробити оптимізований підхід до профілактики та корекції акушерських і перинатальних ускладнень.

Автором удосконалено комплексний підхід до оптимізації тактики ведення вагітних з багатопліддям, що спрямований на профілактику розвитку патологічних процесів у матері та перинатальних уражень плода.

Практичне значення. Конкретизовані та доповнені медичні та соціальні фактори ризику перинатальних втрат при багатоплідній вагітності,

встановлені клінічні особливості плину гестації, структура найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень та перинатальних наслідків розродження при вагітності двійнею. Розроблені та доповнені критерії прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень та перинатальних наслідків двоплідних гестацій на сучасному етапі з урахуванням конституціональних особливостей та катamnестичних даних матерів. Розроблено та впроваджено комплекс диференційованих лікувально-профілактичних заходів у жінок з двійнями, запропоновано обґрунтовану тактику антенатального ведення та вибір терміну розродження, що призвело до зниження частоти та ступеню важкості найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Методи дослідження сучасні, цілком відповідають меті та завданням дисертації. Отримані результати статистично достовірні. Обсяг виконаних досліджень та кількість обстежених достатні для обґрунтування основних положень та висновків роботи. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації об'єктивно відображають весь обсяг результатів дослідження, повністю обґрунтовані і випливають з фактичного матеріалу. Автореферат ґрунтовно розкриває зміст дисертації.

Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій. Дисертація побудована за традиційною схемою відповідно вимог до докторських дисертацій, тому принципових зауважень до її оформлення немає. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, з 6 розділів власного дослідження, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Список використаної літератури включає 400 джерел, більшість з яких іноземні.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету дослідження, поставлено конкретні завдання для її досягнення. Також

наведена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та їх опублікування. Автором показано актуальність проблеми перинатальних втрат та акушерських ускладнень при багатоплідній вагітності, необхідність удосконалення допомоги починаючи вже з ранніх термінів та на етапі перебігу вагітності, вибору терміну та методу розродження, ведення пологів. Завдання дослідження відповідають поставленій меті, послідовно і логічно розкривають етапи її досягнення. Викладений особистий внесок дисертанта вказує на самостійність даної дисертаційної роботи.

У розділі “Огляд літератури” автор дає детальну характеристику стану проблеми багатоплідної вагітності. Слід відмітити, що автором проаналізовано значну кількість вітчизняної та зарубіжної літератури, наведено дані про епідеміологію та соціально-економічне значення багатоплідної вагітності, сучасні погляди на патогенез та прогнозування перинатальних втрат та акушерських ускладнень, способи лікування та профілактики, а також перебіг неонатального періоду у новонароджених від вагітності двійнями.

У другому розділі “Матеріали та методи дослідження” дисертант обґрунтовує і характеризує адекватність використаних методів дослідження. Методи дослідження підібрані таким чином, що їх застосування в повній мірі охоплює вивчення нових ланок патогенезу перинатальних втрат та акушерських ускладнень в різні терміни вагітності. Слід відмітити, що автором багато уваги приділено методам статистично-математичної обробки клініко-параклінічних результатів, що в свою чергу дало можливість отримати цілком достовірні дані. Слід зазначити, що обрані методи і спектр обстежень адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

В розділі 3 за даними отриманими автором, ретроспективний аналіз показав, що найбільш типовими ускладненнями при вагітностями двійнями були: гестаційна анемія, загроза переривання в II триместрі, загроза передчасних пологів, прееклампсія різного ступеню тяжкості, плацентарна недостатність, синдром затримки розвитку плода, синдром міжблизнюкового

перетікання. А рівень перинатальної смертності при багатоплідді склав 25,2%. У зв'язку з тенденцією до збільшення частоти багатопліддя (незважаючи на зменшення впливу допоміжних репродуктивних технологійна існуючий тренд) і враховуючи відсутність вичерпного патогенетичного обґрунтування та недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних, діагностичних і профілактичних заходів, автор вважає необхідним проведення наукових досліджень для систематизації існуючих на сьогодні клінічних даних, виробки чітких алгоритмів ведення гестації у жінок з двоплідною вагітністю та визначення шляхів удосконалення використовуваних при цьому лікувально-коригуючих методик.

Розділ 4 присвячений моніторингу та аналізу клініко-лабораторних статистичних даних проспективного спостереження за пацієнтками з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності, які увійшли до контрольної групи. Проведені дослідження показують, що в жінок з неускладненим перебігом вагітності одним плодом зі збільшенням терміну гестації зростає продукція сімейства ангіогенних факторів з відносно стабільним рівнем рецептора судинно-ендотеліального фактору росту й розчинного ендогліна, що свідчить про достатній ангіогенний резерв організму обстежених вагітних. Отримані в цьому розділі результати автор використовував для порівняння з основними групами (вагітність двійнею).

В розділі 5 наведено дані оцінки клініко-лабораторних показників у вагітних з дихоріальною діамніотичною двійнею. Автором проведено аналіз особливостей ехографічних та доплерометричних показників, вмісту гормонів і специфічних білків, ангіогенних і антиангіогенних факторів росту, маркерів ендотеліальної дисфункції, ПОЛ і АОС, експресії активаційних імунологічних маркерів у динаміці вагітності та досліджено морфофункціональний стан плацент в порівняльному аспекті при співставленні з даними при неускладненій вагітності одним плодом.

В розділі 6, разом з вивченням аналогічних показників при монохоріальній діамніотичній двійні, автором було доведено, що комплексна ультразвукова та доплерометрична оцінка матково-плацентарно-плодового

кровообігу при багатоплідній вагітності є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків. Так, прогностично несприятливими, щодо розвитку акушерських і перинатальних ускладнень пов'язаних з формуванням СЗРП і ДРП при МХДА двійнях, є раннє виявлення зниження діастолічного компоненту кровоплину, достовірне зростання СДВ, ПІ та ІР в артеріях пуповини та аорті плодів в данаміці II і III триместрів ($p < 0,05$). Поєднання значного підвищення периферичного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляється порушеннями гемодинамічних показників в середньомозковій артерії плодів, є характерним при розвитку СМП у МХДА двієнь. Серед встановлених клінічних особливостей перебігу гестації для монохоріальних двієнь характерні висока частота передчасних пологів, анемії, СЗРП, перинатальних втрат, що дозволяє віднести монохоріальний тип плацентації до фактору вкрай високого ризику акушерських і перинатальних ускладнень, частота яких значно збільшується при виникненні СМП.

Розділ 7, в якому автором патогенетично обгрунтовані діагностичні критерії розвитку важких форм СМП серед пацієнток з МХДА двійнями та запропонована оригінальна лікувально-профілактична методика корекції виявлених порушень, отримана позитивна динаміка в гормональних та іммуно-біохімічних показниках, а також продемонстрована можливість зменшення ризику розвитку СМП, термінів маніфестації та ступеню його важкості, доведена клінічно у терміні 20-29 тижнів вагітності.

Розділ 8 підсумовуючи клінічну ефективність розробленого медико-організаційного алгоритму щодо перинатальної охорони плодів з двієнь в цілому, слід відзначити достовірне зменшення частоти, спектру та ступеню вираженості перинатальної захворюваності серед новонароджених, матері яких спостерігались та розроджувались згідно запропонованих автором рекомендацій – в 1,6 рази (29% відносно похідних 45,8%), що призвело до зниження показника перинатальних втрат з 56,4% до 30%, або в 1,8 рази ($p < 0,05$).

У розділі 9 “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” наведено узагальнені дані щодо актуальності проблеми зростання частоти багатопліддя та його наслідків, патогенезу, профілактики, діагностики та лікування перинатальних та акушерських ускладнень при вагітності двійнею, поставленої мети та завдань дослідження, методів дослідження, клінічних груп, проаналізовані результати власних досліджень. Доведено, що застосування розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму щодо перинатальної охорони плодів з двієнь дозволяє достовірно знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у цих вагітних.

Висновки дисертації є достовірними, конкретними і витікають із завдання та результатів дослідження, мають науково-теоретичне та практичне значення, вони повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах, відповідають меті і завданням дослідження. Поставлені завдання вирішені, а розроблені практичні рекомендації дозволяють суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з двійнями як в окремих закладах так і в країні в цілому.

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. Розділи власних досліджень дещо перевантажені посиланнями на літературні джерела та відомостями загального порядку, що варто перенести в огляд літератури та матеріали і методи дослідження.

2. У тексті є окремі орфографічні, стилістичні і помилки та поодинокі русизми і займані з англomовної літератури терміни.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Що Ви вважаєте найбільш значущим результатом Вашої наукової роботи з практичної точки зору?

2. Чи є перспективи зниження частоти оперативних втручань під час розродження вагітних з двійнями?

3. З Вашої точки зору, багатоплідна вагітність може вважатись нормою чи все ж таки патологією для біології людини?

ВИСНОВОК

Дисертація Ткаченка Андрія Володимировича «Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею», виконана при науковому консультуванні чл.-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Камінського В.В. є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства – зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності двійнею на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу гестації та адаптаційних механізмів з боку матері та плодів шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ведення вагітності та пологів і диференційованого комплексу прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

чл.кор НАМН України, доктор медичних наук, професор,
професор кафедри акушерства і гінекології №1
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця МОЗ України

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02

Вчений секретар
доктор медичних наук, професор



О. А. Галушко