ВІДГУК офіційного опонента на дисертацію
Остафійчук Світлани Олександрівни «Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність вибраної теми. Початок третього тисячоліття ознаменувався усвідомленням людством істинних масштабів загрози, якою є надлишкова маса тіла. З позицій збереження здоров'я майбутніх поколінь дана проблема особливо актуальна для жінок. За даними ВООЗ поширеність надмірної маси тіла серед жінок віком понад 18 років в Україні сягає 58,5 %, ожиріння − 28,4 %, а індекс маси тіла (ІМТ) становить 26,1 (24,3-28,0) кг/м^2 (при нормі 18,5-24,9 кг/м^2). Надмірне збільшення маси тіла під час вагітності призводить до накопичення жирової тканини, сповільнення її редукції, що є сильним предиктором збереження зайвої ваги після пологів і веде до стійкої надлишкової ваги, розвитку ожиріння та метаболічного синдрому у жінок дітородного віку, сприяє патології обміну речовин у плода і є вагомим фактором ризику ожиріння у дітей. Окрім того, проблема патологічного гестаційного збільшення маси тіла дуже актуальна в плані прогнозу акушерських ускладнень, зростанням відсотку незадовільних перинатальних наслідків, таких як макросомія при надлишковому ГЗМТ та затримки росту плода у разі недостатньої надбавки маси тіла.

Проте, порівняно з досягнутим прогресом у розумінні патогенетичних механізмів розвитку патологічного, існують дискусійні питання щодо ролі генетичних чинників у формуванні надлишкової маси тіла. Встановлення клініко-прогностичної ролі поліморфних варіантів генів ліпідного, вуглеводного обмінів і ендотеліальної дисфункції у ґенезі метаболічних та ендотеліальних розладів при патологічному ГЗМТ може допомогти висвітлити механізми реалізації спадкової схильності до гестаційних ускладнень, метаболічних та кардіоваскулярних захворювань після пологів.

З урахуванням вищесказаного, пріоритетність дисертації Остафійчук Світлани Олександрівни, яка спрямована на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності шляхом вивчення нових аспектів патогенезу гестаційної патології (створення концепції генетичної схильності), оптимізації діагностичного алгоритму, конкретизації маркерів прогнозування та розробки і впровадження програми профілактичних заходів, не викликає сумніву.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Наукові положення, висновки і рекомендації логічно випливають із фактичного матеріалу і носять об'єктивний характер, оскільки добре обґрунтовані результатами досліджень. Реалізація поставленої мети вирішена завданнями, які повністю відображають хід і методологію роботи. Висновки ґрунтуються на значній кількості комплексних обстежень, проведених дисертантом Дисертант особисто виконувала клінічні, інструментальні дослідження та проводила забір матеріалу для лабораторних і молекулярно-генетичних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше в науковій роботі Остафійчук С. О. поєднано два напрямки: 1) фундаментальний – молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму генів ліпідного та вуглеводного обмінів, ендотеліальної дисфункції при патологічному збільшенні маси тіла та біохімічний і гормональний з вивчення змін показників вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів у генезі патологічного гестаційного збільшення маси тіла; 2) прогностичний – на основі соціально-демографічних, медико-біологічних, психологічних, поведінкових чинників сформовано групи ризику, на основі молекулярно-генетичних, біохімічних, клініко-інструментальних методів дослідження представлено маркери ризику виникнення патологічного гестаційного приросту маси тіла.

В роботі удосконалено і доведено ефективність методологічного підходу до психологічного супроводу вагітності та профілактичних заходів з елементами заохочення та навчання здорової харчової поведінки і активізації фізичної активності під час вагітності, направленої на зниження частоти патологічного

гестаційного збільшення маси тіла, поліпшення перинатальних наслідків та профілактику зайвої ваги після пологів.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в узагальненні існуючих знань про те, що сукупність метаболічних змін, які прогресують протягом вагітності, а саме патологічна інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, патологічна активація гормональної здатності жирової тканини на фоні лептинорезистентності, ендотеліальна дисфункція на фоні генетичної схильності, сприяють патологічній надбавці в вазі, яка патогенетично взаємозв'язана з гестаційною патологією та є її метаболічною та енергетичною основою.

Практичне значення результатів дослідження. В дисертаційній роботі встановлено основні групи ризику недостатнього і надлишкового ГЗМТ та до клінічні маркери розвитку ускладненого перебігу вагітності. Авторкою удосконалено раціональне обстеження жінок з групи ризику за даною патологією з обґрунтуванням доцільності розширеного інструментального, біохімічного та психологічного обстеження для ранньої діагностики патологічного приросту маси тіла та прогнозування гестаційних ускладнень.

Доведено, що надлишкове ГЗМТ слід розглядати біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних та кардіоваскулярних захворювань після пологів.

Запропоновано визначення жирової маси тіла та об'єму водних секторів в організмі у вагітних в кожному триместрі вагітності та після пологів за допомогою спектральної біоімпедансометрії з метою ранньої діагностики патологічного приросту ваги та прогнозування розвитку гестаційної патології. Отримано деклараційний патент України на корисну модель.

Розроблено практичні рекомендації щодо ведення вагітності із психологічною корекцією, проведенням індивідуального та групового консультування жінок з приводу здорової харчової поведінки та активізації фізичної активності під час вагітності. Видано інформаційний лист.

Теоретичні та практичні результати дослідження впроваджені автором у практику роботи лікувальних установ Івано-Франківської, Чернівецької,

Закарпатської та Тернопільської областей та у навчальний процес на кафедрах акушерського профілю Івано-Франківського державного медичного університету, кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика.

Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Позитивно оцінюю те, що дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (державної реєстрації № 0114U004747), а дисертант є співвиконавцем цієї наукової теми.

Повнота використання в роботі нової наукової літератури в даній галузі. Список використаних літературних джерел переважно включає видання останніх років за кордоном і дозволяє об'єктивно охарактеризувати стан розробки проблеми у світі.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації. Дисертація Остафійчук Світлани Олександрівни оформлена відповідно до вимог ДАК МОН України. Робота викладена на 432 сторінках друкованого тексту (основний текст – 340 сторінок) і складається із вступу, восьми розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 88 таблицями і 146 рисунками.

Анотація написано згідно сучасних вимог.

У вступі автор висвітлює актуальність наукової роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження, структуровано викладає наукову новизну та практичну значимість роботи, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації.

Огляд літературних джерел демонструє високу ерудицію дисертанта та обізнаність у проблемі, показує вміння аналізувати складні, а часом і суперечливі дані. Сформульований висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає напрямок проведенню власних досліджень. У цілому розділ дає змогу оцінити актуальність проблеми та необхідність подальшого вивчення нових аспектів

патогенезу патологічного приросту маси тіла під час вагітності та його ролі у розвитку гестаційної патології, оптимізації діагностично-профілактичних заходів з метою поліпшення перинатальних наслідків.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено клінічну характеристику обстежених пацієнток, описано критерії включення та виключення при наборі досліджуваних груп, подано дизайн обстеження вагітних, детальний опис методів дослідження та запропонованої профілактичної програми антенатального супроводу вагітних. Автором використані сучасні та інформативні методи клінічних, інструментальних, біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень та статистичної обробки медичної інформації, що дають змогу отримати репрезентативні дані, вирішити поставлені завдання, отримати достовірні результати. Обстежено достатню групу вагітних (219 жінок).

У третьому розділі автор наводить результати досліджень, присвячених вивченню факторів, що визначають патологічне гестаційне збільшення маси тіла. Детально характеризує вплив величини прегравідарної маси тіла, соціально-демографічних, медико-біологічних та спадкових чинників, індивідуального психоемоційного стану вагітних, харчування і фізичної активності жінок під час вагітності на приріст маси тіла, оцінює якість консультування жінок під час вагітності з приводу харчування і фізичної активності та демонструє бар’єри для виконання настанов. Розділ цікавий, насичений великою кількістю матеріалу.

Четвертий розділ присвячений вивченню ролі жирової маси тіла, загальної води та перерозподілу рідини в водних секторах в організмі вагітних в структурі та динаміці гестаційного збільшення маси тіла, поглибленому дослідженню змін показників вуглеводного, ліпідного і адипокінового обмінів в механізмі розвитку патологічного приросту маси тіла. В роботі показано, що надлишкова надбавка в вазі асоціюється з розвитком патологічної інсулінорезистентності та дисліпідемії незалежно від ваги до вагітності. Патологічне збільшення в вазі, діагностоване в другому і третьому триместрах вагітності, є клінічним проявом порушення вуглеводно-жирового обміну на більш ранніх термінах з поглибленням до кінця вагітності. Гіперлептинемія та гіперрезистинемія в другому триместрі вагітності

також асоціюється з подальшою надбавкою в вазі, відсотком жирової маси тіла та посиленням резистентності тканин до інсуліну, що особливо виражено при надлишковому збільшенні маси тіла. Діагностування предикторів інсулінорезистентності, асоційованих з жировою тканиною, зокрема адипокінів лептину та резистину в другому триместрі вагітності, можна вважати прогнозом щодо важкості метаболічних зрушень під час вагітності та ризику розвитку гестаційних ускладнень.

У п'ятому розділі визначена роль асоціації генних поліморфізмів генів ліпідного, вуглеводного обмінів (PPAR-γ Pro12Ala, LEPR Gln233Arg) і ендотеліальної дисфункції (eNOS Glu298Asp) з метаболічними розладами в генезі патологічного ГЗМТ, а також продемонстрована їх клініко-прогностична роль у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень. Продемонстровано чіткий зв'язок між поліморфними варіантами Pro/Ala і Ala/Ala PPAR-γ, GG гена LEPR та прееклампсією, макросомією, TT - поліморфізмом Glu298Asp (G894T) гена eNOS і гестаційною гіпертензією, прееклампсією, затримкою роста плода. Результати проведеного дослідження свідчать, що надлишкове ГЗМТ, яке характеризується зривом метаболічних та ангіогенних адаптаційних процесів під час вагітності, на фоні доведеного зміненого генного потенціалу, може вважатися біологічним маркером генотипу матері та підвищеного ризику реалізації генетичної схильності до розвитку метаболічних та кардіоваскулярних захворювань в подальшому.

У шостому розділі висвітлені особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок з патологічним ГЗМТ, особливу увагу приділено післяпологовій редукції ваги та становленню і перебігу лактації у даної категорії пацієнток. В розділі детально проаналізовано вплив як недостатнього, так і надлишкового ГЗМТ на антропометричні показники новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду. Статистично доведено, що у жінок з вихідним патологічним ІМТ та рекомендованим гестаційним приростом ваги достовірно не зростає ризик акушерських і перинатальних ускладнень порівняно з вагітними з нормальною вагою.

У сьомому розділі доведено ефективність методологічного підходу до цілеспрямованого психологічного супроводу вагітності та профілактичних заходів з елементами заохочення та навчання здорової харчової поведінки і активізації фізичної активності під час вагітності, направленого на зниження частоти патологічного приросту маси тіла, поліпшення перинатальних наслідків та профілактику надлишкової ваги після пологів.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведені з глибоким розумінням проблеми та відображенням суті роботи, що в кінцевому результаті дозволило патогенетично обґрунтувати основні чинники виникнення та механізм розвитку патологічного гестаційного збільшення маси тіла та супроводжуючих його ускладнень, а також науково обґрунтувати методологічний підхід вирішення даної проблеми.

Висновки ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно випливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації розроблені, апробовані, впроваджені в повсякденну роботу лікувальних закладів та включені до навчальних планів медичних навчальних закладів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукова праця, з яких: 21 – статті у наукових фахових журналах рекомендованих ДАК України (з них 5 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, Web of Science, 3 – у іноземних виданнях), 7 – публікації у матеріалах науково-практичних конференцій, пленумах та з'їзді; 1 – стаття, яка додатково висвітлює результати дослідження. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель та видано 1 інформаційний лист. Таке представлення результатів наукової роботи є достатнім. У публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації. Серед недоліків представленої роботи слід вважати:

1. В розділах власних досліджень деякі таблиці перевантажені цифровим матеріалом.

2. У дисертації є поодинокі стилістичні та фразеологічні помилки, зустрічаються вирази «у порівнянні», а не порівняно.

3. Згідно вимог між цифровими показниками та % повинен бути пробіл, як і між ініціалами авторів.

Проте наведені недоліки не зменшують цінності проведених досліджень.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у плані дискусії та уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні питання:

1. Як можна пояснити встановлений у Вашому дослідженні взаємозв'язок між патологічним гестаційним збільшенням маси тіла, затримкою редукції ваги після пологів та лактацією?

2. Чи пропонуєте Ви превентивні заходи для попередження ускладнень після пологів у жінок з патологічним гестаційним збільшенням маси тіла?

Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці. Результати досліджень можуть бути використані в діяльності жіночих консультацій, пологових відділень центральних районних лікарень, міських і обласних перинатальних центрів, сімейних лікарів, терапевтів, ендокринологів, у навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології у вищих навчальних закладах як на етапі додипломної, так і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

ВИСНОВОК

Дисертація Остафійчук Світлани Олександрівни «Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності», виконана при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Геник Н. І., є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності шляхом розробки і впровадження патогенетично обґрунтованих прогностичних і профілактичних заходів на підставі вивчення нових аспектів розвитку гестаційної патології.

Автору вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності діагностики та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та 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 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. та № 607 від 15.07.2020 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент
професор кафедри акушерства
та гінекології № 1 Національного
медичного університету
імені О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор В. О. Товстановська

Підпис Товстановської В.О.
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ