ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Воробей Людмили Ігнатівни «Дистрес плода: механізми розвитку у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми дослідження обумовлена наступним.

Дані літератури свідчать, що більшість вагітних груп високого ризику перинатальних ускладнень мають психоемоційні порушення, рівень яких визначає вираженість вегетативних змін, що лежить в основі дезадаптації вагітності. Ще в 1962 році (C.Tupper) була висунута гіпотеза щодо негативного впливу стресу на стан плода внаслідок вазоконстрикції, порушення матково-плацентарного кровообігу, що зумовлює розвиток гіпоксії плода.

Перинатальні втрати плода є серйозною психологічною травмою та стресом для жінки, хронічний вплив яких може бути фактором ризику розвитку перинатальних ускладнень при наступних вагітностях.

Адаптивні функції організму забезпечуються неспецифічними відділами головного мозку, домінуючу роль в яких відіграє лімбіко-ретикулярний комплекс та вегетативна нервова система.

Результатом активності симпатичного та парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи є багатоконтурна і багаторівнева регуляція кровообігу, що змінює у часі свої параметри для досягнення оптимальної пристосувальної відповіді організму. Емоційні розлади є головним патогенетичним фактором порушення інтегративної діяльності неспецифічних систем мозку і розвитку вегетативної дисфункції. При довготривалій дії стресорного агенту виникає гіперактивація нейрогуморальних систем, виснаження функціональних резервів та зрив

адаптаційного потенціалу організму з наступним розвитком ускладнень та захворювань.

Не дивлячись на відомий вплив порушень психоемоційного стану на перебіг вагітності до нинішнього часу відсутні чіткі критерії раннього прогнозування ускладнень, діагностики та тактики ведення вагітних із хронічним стресом після перинатальних втрат.

Мета роботи та завдання дослідження

Метою даного дослідження було знизити частоту дистресу плода у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції шляхом розробки та впровадження оптимізованого патогенетично обгрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень. Для досягнення мети поставлено вісім конкретних завдань, які дозволяють поетапно вирішити дану проблему: від встановлення структури і частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з перинатальними втратами в анамнезі до факторів ризику та розробки алгоритму прогнозування та комплексу лікувально-профілактичних заходів попередження дистресу плода у даної категорії вагітних

Наукова новизна одержаних результатів. Розглядаючи основні риси наукової новизни представленої докторської дисертації, необхідно відзначити, що автором запропонована оновлена концепція патогенезу дистресу плода як проблеми дезадаптації, виснаження та зриву адаптаційних можливостей організму при нейровегетативних порушеннях, обумовлених перинатальними втратами при попередніх вагітностях. Вперше визначена частота дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі.

На великому матеріалі (200 обстежених вагітних з перинатальними втратами в анамнезі) показано, що у вагітних з перинатальними втратами та дистресом плода виражений синдром вегетативної дисфункції, суттєві порушення сну, тривожність та агресивність, прояви депресії та гіперсимпатикотонія. Виявлені гормональні порушення (підвищення стресових гормонів при недостатності гормонів фето-плацентарного

комплексу, низький вміст мелатоніну та вітаміну D), що у сукупності є ланками одного патогенетичного механізму формування плацентарної дисфункції і дистресу плода.

Вперше показано, що оцінка варіабельності серцевого ритму (автоматизована кардіоінтервалографія) вагітної може бути використана для прогнозування дистресу плода, а кардіотокографія плода після 32 тижнів вагітності додатково до інших інструментальних методів – для ранньої доклінічної діагностики порушення стану плода.

Виділено нові фактори ризику розвитку дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі. Причому, слід відмітити, що висока інформативність цих факторів підтверджена математичними розрахунками, які довели провідну роль стресу та нейровегетативних порушень. Математичний аналіз за послідовною процедурою Вальда дозволив побудувати математичну модель дистресу плода у цієї категорії жінок та представити абсолютно новий алгоритм прогнозування з використанням показників кардіоінтервалографії та інших високоінформативних факторів.

Весь великий теоретичний доробок автора дослідження у визначенні патогенезу дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі дозволив створити патогенетично-обгрунтований комплекс заходів щодо його профілактики, який включає як обов'язкові компоненти додаткові обстеження, прогнозування, медикаментозну підтримку та психокорекцію. Акцент у запропонованому комплексі зроблено на профілактиці, починаючи з преконцепційного етапу жіночої консультації.

Практичне значення одержаних результатів. Робота має вагоме практичне значення, що обумовлено наданими рекомендаціями по обов'язковому психологічному супроводу даної категорії вагітних, корекції способу життя, використання додаткових обстежень: кардіоінтервалографія вагітної та кардіоінтервалографія плода з оцінкою адаптаційних можливостей, оцінка психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції вагітної, дослідження рівня мелатоніну та вітаміну D. Запропоновано до впровадження у жіночих консультаціях та родопомічних закладах простий у

застосуванні, високоточний алгоритм прогнозування дистресу плода та високоефективний поетапний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на корекцію виявлених порушень та зниження частоти дистресу плода.

Автор впровадила свій комплекс у практику та довела його високу ефективність, що проявилось у зниженні більш, ніж у 2 рази частоти дистресу плода за рахунок оптимізації умов, у яких проходило формування та розвиток фето-плацентарного комплексу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Для досягнення мети та виконання завдань, поставлених автором у дисертаційному дослідженні, обґрунтування наукових положень дисертації автором розроблений чіткий, логічний дизайн у відповідності до вимог доказової медицини. Обґрунтованість та достовірність основних положень та висновків дисертації підтверджується достатнім об'ємом клінічного матеріалу (комплексно обстежено 300 вагітних, з яких основну групу склали 200 жінок з перинатальними втратами, контрольна група 100 вагітних без перинатальних втрат, 40 жінок відібрано для перевірки ефективності лікувально-профілактичного комплексу на преконцепційному етапі і 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі – на етапі ведення вагітності). Автором у дослідженні були застосовані адекватні та сучасні методи: інструментальні, функціональні, лабораторні, психологічні, генетичні, імуногістохімічні. Кожне нове положення знайшло логічне, науково доведене обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації, розроблені діагностичні та лікувально-профілактичні методики, впровадження яких дозволило підвищити ефективність профілактики дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертаційної роботи опубліковано опубліковано 28 робіт, з яких 25 статей у наукових провідних фахових журналах та збірниках. Більшість робіт самостійні. Основні теоретичні положення та практичні

результати дисертаційної роботи оприлюднені на різних конференціях та форумах за фахом, в тому числі, і з міжнародною участю, що детально віддзеркалено в дисертації та авторефераті. Вищевказані дані про результати відображення дисертаційного дослідження повністю відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Окремо хотілося б підкреслити важливість виконаної докторської дисертації для безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів. Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі при проведенні курсів тематичного удосконаленняі вже зараз використовуються в педагогічному процесі при навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів і лікарів на кафедрах Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота побудована за класичним принципом: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, вісім розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, що містить більше 300 найменувань вітчизняних та іншомовних наукових праць.

В першому розділі докторської дисертації представлено сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми дистресу плода при вагітності високого ризику, а також сучасні підходи до діагностики, прогнозування, лікування та профілактики дистресу плода, описано сучасні погляди різних авторів на роль стресу у патогенезі акушерських ускладнень та проблему перинатальних втрат. Цей розділ складається з декількох підрозділів, які доповнюють один одного, причому кожний містить резюмуюче закінчення і перехід на наступну частину матеріалу. Методологічно розділ побудований правильно, добре сприймається, стиль викладення матеріалу сучасний.

У другому розділі автор детально описує матеріали дослідження та використані методи. Особливо хотілось би відмітити використані автором

методи оцінки психологічної та нейровегетативної адаптації з оцінкою варіабельності серцевого ритму (ВСР) шляхом кардіоінтервалографії (КІГ) вагітної у I триместрі та плода у 32-34 тижні вагітності за допомогою фетального монітору «Кардіолаб Бебі-Кард» НТЦ "ХАИ-Медика" (Харків, Україна). Застосування нових епігенетичних методів дослідження (метилування генів) є сучасним підходом для вирішення важливої наукової проблеми. Статистична обробка матеріалу проводилась методами варіаційного, кореляційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента і Фішера, стандартних та спеціалізованих комп'ютерних програм.

При викладенні результатів власних досліджень автор чітко дотримується етапності викладення матеріалу.

Аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів, стан плода і новонародженого при дистресі плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі, результати якого наведені у розділі 3, дозволив показати, що у жінок при перинатальних втратах в анамнезі вагітність у 3 рази частіше ускладнюється дистресом плода (24 %), прояви плацентарної дисфункції діагностують практично у всіх жінок (97,9 %), висока частота загрози переривання вагітності (37,5 %) та передчасних пологів (20,8 %), прееклампсії (22,9 %), затримки росту плода (35,4 %), розродження шляхом кесаревого розтину (52,1 %), дистресу плода в пологах (43,8 %). Переважна більшість дітей (76,1 %) народжуються у стані асфіксії, що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації. Аналіз анамнестичних та медико-соціальних даних дозволив виділити можливі фактори ризику дистресу плода.

У розділі 4 показано, що вагітним з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода притаманні суттєві порушення вегетативного статусу (гіперсимпатикотонія у 68 %, значні порушення сну). Індивідуально-типологічні характеристики жінок з дистресом плода мали виражені ознаки дезадаптозу, у більшості вагітних підвищений рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності (54,2 %), у 37,5 % відмічаються прояви депресії різного рівня, у більшості жінок переважали патологічні типи психологічного

компонента гестаційної домінанти, серед яких перше місце зайняв депресивний тип.

Розділи 4 та 5, які присвячені особливостям регуляції вегетативної нервової системи вагітної та плода при перинатальних втратах в анамнезі жінки за даними варіабельності серцевого ритму, на мою думку, є основними в роботі.

Так, у розділі 4 дуже детально з великою кількістю ілюстративного графічного матеріалу показана наявність у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерних порушень нейровегетативної регуляції із переважанням тонусу симпатичного відділу. При цьому у частини жінок виявлено різке зниження активності симпатичної нервової системи, зрив адаптації та енергодефіцит, такий стан є прогностично дуже несприятливим, що підтверджено розвитком дистресу плода у 78,6 % цих жінок та 1 випадком антенатальної загибелі плода. Доведено, що показник активності регуляторних систем (ПАРС) у 16-18 тижнів вагітності є надійним прогностичним маркером дистресу плода.

У розділі 6 результати кардіоінтервалографії порівнюються з даними інших інструментальних методів моніторингу стану плода, що дозволило встановите місце оцінки варіабельності серцевого ритму плода серед інших методик оцінки його стану і зробити важливий висновок, результати кардіоінтервалографії плода після 32 тижнів вагітності можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

У сьомому розділі дисертації автор представив результати вивчення гормональної адаптації жінок з обтяженим акушерським анамнезом, що дозволило оцінити роль виявлених порушень (перенапруження та гіперактивація стрес-реалізуючих систем зі зривом у найтяжчих випадках, недостатність гормональної підтримки гестагенного процесу в умовах відносної гіпомелатонінемії та зниження або дефіциту вітаміну D) у патогенезі дистресу плода.

Хочеться також відмітити обширні патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження структур плаценти, яким присвячено розділ 8.

Отримані результати (ілюстровані якісними фотографічними зображеннями) відображають плацентарну дисфункцію, яка призводить до гіпокеї плода, а зміни експресії віментину, CD31 та VEGF вказують на дисбаланс факторів ангіогенезу, плацентарну ішемію, ендотеліальну дисфункцію

Розділ 9 відображає результати розробки алгоритму прогнозування: оцінка інформативності потенційних факторів ризику дистресу плода, виділення найбільш інформативних, побудова диференційно-прогностичної таблиці. Наведені і результати перевірки ефективності алгоритму прогнозування, якими підтверджена його висока точність (90 %), чутливість (83 %) та специфічність (94 %).

Логічним завершенням власних досліджень автора є розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо попередження дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. 10-й розділ роботи присвячено патогенетичному обгрунтуванню рекомендованого двох-етапного комплексу заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, психокорекцією, додатковими діагностичними та прогностичними дослідженнями та перевірці його ефективності.

В обговоренні результатів дослідження автор дає їх стислий підсумок та оцінку. Більшості змін, описаних в роботі, автор дає свої пояснення, порівнюючи їх з даними інших дослідників.

Висновки та практичні рекомендації витікають з отриманих даних дослідження, сформульовані чітко, аргументовано і є логічним завершенням роботи.

Оцінка ідентичності змісту автореферату та основних положень дисертації. Автореферат дисертаційного дослідження повністю відображає зміст дисертації та відповідає головним її положенням, оформлений згідно вимог МОН України. Зміст автореферату та основних положень дисертаційної роботи є ідентичним. Дисертація відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення **дисертації та автореферату.**

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні: розділи власних досліджень дещо перевантажені посиланнями на літературні джерела та відомостями загального порядку, у тексті зустрічаються поодинокі орфографічні, стилістичні і друкарські помилки.

Вказані зауваження не впливають на цінність наукового дослідження і не знижують загального позитивного враження від роботи.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька запитань:

1. Яке Ваше ставлення до преконцепційної підготовки жінок груп ризику? У яких вагітних могла б застосовуватись запропонована Вами преконцепційна підготовка?
2. Як впливав на стан новонароджених призначений Вами лікувальний комплекс?
3. Чи виявлена Вами генетична залежність у розвитку дистресу плода?

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації вимогам Міністерства освіти і науки України

Дисертаційна робота Воробей Людмили Ігнатівни «Дистрес плода: механізми розвитку у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції», виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при науковому консультуванні член-кореспондента, доктора медичних наук, професора Камінського В. В., є закінченою науковою працею, яка містить нове вирішення важливої проблеми сучасного акушерства щодо підвищення ефективності профілактики дистресу плода у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції на основі уточнення патогенетичних механізмів розвитку дистресу плода шляхом розробки та впровадження оптимізованого диференційованого лікувально-профілактичного комплексу.

Автору вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності профілактики дистресу плода та інших акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та порушеннями нейровегетативної регуляції.

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 і гінекології № 1
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор **Лакатош В. П.**

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ