

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Кирильчук Міли Євгенівни на дисертацію Леміш Наталії Юріївни «Прогнозування та профілактика великих акушерських синдромів», 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 в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність теми дослідження

Актуальність обраного автором наукового напрямку обумовлена тим фактом, що частота акушерських та перинатальних ускладнень не має чіткої тенденції до зниження, незважаючи на значні успіхи в їх діагностиці, терапії та профілактиці. Останніми роками намітилася постійна тенденція саме до збільшення кількості захворювань, пов'язаних з порушеннями у фето-плацентарній системі. Серед них провідне значення належить плацентарній дисфункції, яка призводить до гіпоксії та затримки росту плода (ЗРП). Ця проблема є актуальною як для акушерства, так і для неонатології, оскільки відіграє важливу роль у несприятливому перебігу раннього неонатального періоду, а також у структурі перинатальної захворюваності та смертності як одного з основних якісних показників здоров'я покоління та характеризує стан неонатальної та акушерської допомоги. Наслідками тривалого страждання плода при ЗРП в постнатальному періоді стають порушення адаптації, зниження опору організму, відхилення у фізичному, соматичному та нервово-психічному розвитку дитини. Отже, перинатальний період є найважливішим у формуванні здоров'я людини протягом усього життя.

R. Romero и G.C. Di Renzo запропонували по-іншому подивитися на основні акушерські патологічні стани – не як на самостійні нозологічні форми, а як на загальні за етіопатогенетичним фактором ускладнення вагітності, об'єднавши їх ввели термін «великі акушерські синдроми (ВАС)». Причини, які призводять до виникнення цих синдромів чисельні та різні, але етіопатогенез спільний – тривалий доклінічний період; адаптивний характер; залучення плода; результат складної взаємодії між геномом матері, плода та навколишнім середовищем.

Вирішальне значення розвитку ВАС має оцінка чинників ризику їх розвитку. Було виявлено низку факторів, таких як низький соціально-економічний статус, вік матері, гіпертензія, гестаційний цукровий діабет, споживання алкоголю/наркотиків, автоімунні захворювання, порушення функції щитовидної залози, імунодефіцитні стани, інфекції під час вагітності, аномалії плаценти/пуповини, генетичні захворювання або схильність до них, багатоплідна вагітність, низька вага матері та аномальне збільшення ваги під час вагітності, а також інші причини, такі як короткі інтервали між вагітностями та низький рівень фізичної активності матері – всі ці фактори є предикторами для розвитку ВАС.

Одним з найважливіших завдань дослідників, які займаються проблемами ускладнень вагітності, є з'ясування механізмів, що призводять до розвитку ВАС. Це необхідно не тільки для створення скринінгових програм ранньої діагностики ускладнень вагітності, особливо з початком їхньої клінічної маніфестації, але й для розробки стратегії профілактики ВАС на етапі прегравідарної підготовки та плацентації. Необхідність у профілактичних стратегіях зниження частоти ВАС має надзвичайне значення. Незважаючи на наявність доступних інструментів для проведення адекватної вторинної профілактики у жінок з високим ризиком розвитку цих синдромів, як і раніше, не вистачає ефективних інструментів для проведення первинної профілактики.

Отже, це диктує необхідність проведення досліджень в даному науковому напрямку.

Мета роботи та завдання дослідження

Автор поставила за мету дослідження зниження частоти та тяжкості ВАС, на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних у системі мати-плацента-плід, шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

Для вирішення даної проблеми поставлено 11 конкретних завдань: визначення частоти, структури екстрагенітальної патології (ЕГП) у вагітних, які мешкають у Закарпатській області; вивчення особливостей соматичного, репродуктивного анамнезу у вагітних з клінічними проявами ВАС та з'ясування факторів ризику їх розвитку; визначити нові аспекти патогенезу розвитку ВАС у обстежених вагітних на підставі дослідження взаємозв'язку адаптаційних системних змін материнського організму; розробити та

впровадити метод прогнозування розвитку ВАС у цих жінок; науково обґрунтувати, впровадити та довести клінічну ефективність медико-організаційного алгоритму профілактики ВАС.

Наукова новизна одержаних результатів

Розглядаючи питання наукової новизни поданої докторської дисертації необхідно відзначити, що автором вперше, згідно даних статистичного відділу МОЗ України, проведено клініко-статистичний аналіз структури і частоти ЕГП у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.); уперше з'ясовані анамнестичні фактори ризику розвитку ВАС завдяки вивченню особливостей соматичного, репродуктивного анамнезу та перенесеної акушерської патології; уперше визначені нові ланки патогенезу адаптаційних порушень у ФПК у вагітних з ВАС на основі взаємозв'язку клініко-функціональних, ендокринних, імунних та коагуляційних змін. Авторкою представлена концепція розвитку порушень адаптації у фетоплацентарному комплексі вагітних з ВАС. Розроблена та впроваджена методика прогнозування адаптаційних змін у ФПК на тлі математичного моделювання у досліджуваних групах. Також розроблено та запропоновано алгоритм профілактики розвитку ВАС та доведено його клінічна ефективність.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що встановлена ефективність основних клінічних, плацентографічних, фетометричних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та коагуляційних показників в плані доклінічної діагностики розвитку ранньої плацентарної недостатності у жінок групи ризику щодо розвитку ВАС. Запропонований до практичного впровадження алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику порушень у ФПК жінок високого ризику щодо розвитку ВАС.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації

Проведений аналіз структури докторської дисертації свідчить про дотримання автором класичного принципу. Так, дисертація складається із вступу, аналізу сучасного погляду на етіопатогенез, прогнозування, діагностику та профілактику ВАС, розділу, присвяченого методам дослідження і лікувально-профілактичних заходів, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і покажчика літератури, який включає 236 джерела кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 31 таблицею та 55 рисунками.

В огляді сучасного стану проблеми докторської дисертації представлені найсучасніші дані вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми етіопатогенезу, прогнозування, діагностики та профілактику ВАС. Цей розділ складається з декількох підрозділів, які доповнюють один одного, причому кожен містить резюме і перехід на наступну частину матеріалу. Методологічно розділ побудований правильно, добре сприймається, стиль викладення матеріалу сучасний.

У другому розділі наукової роботи авторка переконливо обґрунтувала необхідність детальної оцінки вивчення найбільш інформативних показників: оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу, імунологічної та системи гемостазу, морфологічного дослідження посліду, комбінованого пренатального скринінгу I триместру; методики прогнозування та профілактики розвитку ВАС.

Крім того, слід вказати на широке використання сучасної комп'ютеризованої статистичної обробки для прогнозування та розробки методів контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, а також для обробки отриманих результатів. Таблиці, рисунки і графіки, які використала авторка, є сучасними і високоінформативними.

В наступних п'яти розділах автору вдалось викласти результати власних досліджень поетапно – на I етапі (розділ 3) було проведено клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. У жінок Закарпатської області за останні десять років спостерігалось поступове зменшення кількості пологів, та збільшення в середньому на 10,0% частоти ЕГП. Її структура виглядає так: достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань, анемії, ендокринної патології (захворювань щитовидної залози та цукрового діабету) за ці десять років. Саме на тлі цієї ЕГП спостерігається розвиток плацентарної дисфункції (ПД) у цих вагітних

На II етапі (розділ 4) проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 239 вагітних жінок (I група) з ВАС. Результати аналізу анамнезу, динаміки структури ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періодів дав змогу встановити, що на розвиток ВАС у цих вагітних впливає три провідних фактори: напружена соціально-економічна ситуація в країні; особливості способу життя, виробничі й побутові шкідливості та інші санітарно-гігієнічні показники, а головним

фактором, характерним для вагітних із ВАС, була екстремальна стресова ситуація, пов'язана із тривалим воєнним станом в Україні. Під впливом комплексу цих факторів у вагітних сформувався загальний адаптаційний синдром.

На III етапі дослідження (розділ 5) була розроблена методика прогнозування ВАС. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики значні відмінності відзначалися за рівнем плацентарного протеїну-А плазми (РАРР-А). Результати, отримані при аналізі РАРР-А, є перспективними з позицій використання цього параметра як елемента прогностичної моделі ВАС для сприятливого завершення вагітності й народження дитини з нормальною масою тіла. Клінічне випробування бального методу прогнозування показало його високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%).

На IV (розділ 6) етапі дослідження з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адаптаційних порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС та з'ясовані особливості акушерської та перинатальної патології, у 99 із них проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності, морфологічне дослідження послідів.

На V етапі дослідження (розділ 7) впроваджено комплексну моделі корекції адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід, за власною методикою, у жінок, які складають групи високого ризику ВАС. Проведено клініко-статистичний аналіз соматичного, репродуктивного анамнезу та перебігу вагітності, власні комплексні клініко-лабораторні дослідження у 155 вагітних жінок із групи високого ризику щодо розвитку ВАС. На заключному етапі була доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС. Упровадження розробленої комплексної корекції адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід обстежених вагітних сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфо-функціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті і, як наслідок, достовірному зниженню частоти розвитку плацентарної дисфункції у 3,7 рази, преєклампсії – у 4,7 рази, ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази,

гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

Такий підхід дозволив автору обґрунтувати необхідність самостійного дослідження даної проблеми в аспекті підвищення ефективності прогнозування та профілактики розвитку ВАС у цих пацієнток. Дані методологічного підходу дуже важливі як з наукової, так і з практичної точки зору.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі, що вивчається авторкою, дослідження в даному напрямку, засновані на аналізі значного числа спостережень, практично відсутні, хоча їх необхідність не викликає сумнівів. Автор обрала правильний методологічний підхід і запропонувала методи контролю на підставі використання отриманих результатів клініко-функціональних та лабораторних досліджень. Використання сучасної комп'ютерної статистичної обробки дозволило виділити основні функціональні та лабораторні показники. Методики є простими у використанні і можуть знайти широке використання в клініках планування сім'ї та акушерських стаціонарах.

Автором розроблено й упроваджено практичні рекомендації, які полягають у наступних моментах:

- рекомендовано проводити комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності, як прогностичний маркер розвитку ВАС;
- для доклінічної діагностики розвитку дизадаптаційних розладів у ФПК жінок із групи високого ризику запропоновано використання лабораторних та інструментальних показників, на підставі яких розроблено та впроваджено метод прогнозування розвитку ВАС.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні методики дозволяють прогнозувати, профілакувати та знизити частоту та тяжкості ВАС.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 23 наукових роботи, з яких усі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 20 робіт самостійні, 2 тези доповідей

на науково-практичних конференціях. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів України, а також на багатьох науково-практичних конференціях за фахом, в тому числі за межами України (2022-2024 рр.).

Окремо хотілося б підкреслити важливість виконаної дисертаційної роботи для безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів. Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі при проведенні курсів тематичного удосконалення з акушерства, гінекології та перинатології.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.

З недоліків поданої наукової праці необхідно відзначити:

- незначну перевантаженість розділів 6 та 7 рисунками;
- невелика кількість стилістичних неточностей та орфографічних помилок;
- використання в деяких розділах застарілих термінів, наприклад загроза переривання вагітності;
- при оцінці власних результатів можливо було проведення більш широкого спектру мікробіологічних досліджень.

В якості дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1. Яка структура екстрагенітальної патології у групі обстежених Вами вагітних, на тлі якої спостерігається розвиток плацентарної дисфункції?
2. Яка структура акушерських ускладнень у вагітних, які вже мали ВАС в анамнезі?
3. Які, на Вашу думку, основні особливості патогенетичних механізмів адаптаційних порушень в системі мати-плацента-плід, що є основою для розвитку ВАС?

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертація Леміш Наталії Юріївни «Прогнозування та профілактика великих акушерських синдромів», виконана на кафедрі охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет» при науковому консультуванні доктора медичних наук професора Міцоди Романа Мироновича, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів, на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та

з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід, шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

Автору вдалось обґрунтувати, впровадити та довести клінічну ефективність медико-організаційного алгоритму профілактики великих акушерських синдромів.

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 пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка Леміш Наталія Юріївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник
відділення внутрішньої патології вагітних
ДУ «Всеукраїнський центр материнства
та дитинства НАМН України»
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

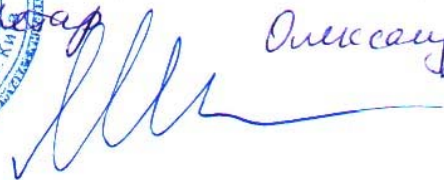


Міла КИРИЛЬЧУК

*Підпис старшого наукового співробітника Кирильчук М.
заврив установа секретар*

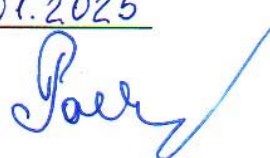


Олександр Іваницhev



Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 15.01.2025

Вчений секретар
доктор медичних наук професор



Тамара РОМАНЕНКО