

ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора Загородньої Олександри Сергіївни
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. У патогенезі переважної більшості ускладнень вагітності, які складають групу великих акушерських синдромів (ВАС), функціональний стан плаценти відіграє ключову роль. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу є раннім етапом формування зазначених ускладнень гестації. Частота плацентарної дисфункції (ПД) сягає 50% в залежності від факторів, які ускладнюють перебіг вагітності. Така висока частота ПД зумовлена зростанням соматичної та гінекологічної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, початкових порушень репродуктивної функції, кількості вагітних, які мають хронічні бактеріальні та вірусні інфекції. ПД зумовлена морфо-функціональними змінами в плаценті, супроводжується дистресом плода, затримкою росту плода, невиношуванням вагітності, є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Більше 20% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язано з патологією плаценти.

Профілактика плацентарної дисфункції, особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники. Лікування ПД у III триместрі істотно не впливає на розвиток плода. При ознаках декомпенсованої ПД питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження.

Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії плацентарної дисфункції є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що обумовили виникнення зазначеної патології. Ефективність

терапії підтверджується поліпшенням показників стану плодово-плацентарного комплексу, за даними ехографічного дослідження: відповідності темпів росту плода гестації, характеру серцевої діяльності та рухової активності, стану тонусу плода, ехографічних критеріїв плаценти й навколоплідних вод. Стає очевидною необхідність подальших досліджень у даному напрямку й пошуку нових методик. Лікування ПД спрямовують на поліпшення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровотоку, інтенсифікацію газообміну, корекцію реологічних і коагуляційних властивостей крові, усунення гіповолемії та гіпопротеїнемії, нормалізацію судинного тонусу і скорочувальної активності матки, посилення антиоксидантного захисту, оптимізацію метаболічних процесів.

Профілактика плацентарної дисфункції передбачає підтримку метаболічних процесів, що затримує подальше посилення ускладнень. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, а тривалість профілактики ПД залежить від форми. Великий науково-практичний інтерес становить вивчення препаратів, що впливають на ендотеліальну функцію. Але на цей час залишаються не до кінця вирішені питання щодо профілактики гестаційної ендотеліопатії та прегравідарної підготовки пацієнток, які складають групу високого ризику щодо розвитку ВАС.

Робота виконана в рамках наукової програми кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Немало важливим є й той факт, що попередні результати досліджень були обговорені та схвалені на останньому з'їзді, пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та міжнародних конференціях закордоном.

Мета і задачі чітко сформульовані і дозволяють охопити рішення всієї проблеми – від визначення патогенезу, прогнозування, профілактики та лікування великих акушерських синдромів і ведення вагітності й пологів у цих пацієнток. На даний момент це є одним з основних вимог до докторських дисертацій.

Автор представила наукову новизну на всіх етапах представленої роботи: від патогенезу, прогнозування, профілактики та ранньої діагностики виникнення великих акушерських синдромів, проведення прегравідарної підготовки, настання вагітності, супровід протягом всієї вагітності та пологів у цих жінок. Завдяки вивченню сучасних функціональних, інструментальних, імунологічних, гемокоагуляційних та гормональних показників автору вдалося розширити наявні дані щодо механізму розвитку адаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі в цих вагітних.

Дуже важливими аспектами представленої **наукової новизни** є наступні:

- уперше проаналізовано структуру та частоту екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.);

- автором уперше з'ясовані анамнестичні фактори ризику розвитку ВАС на тлі дослідження особливостей соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у цих вагітних;

- уперше визначені нові ланки патогенезу адаптаційних порушень у ФПК на тлі ВАС на основі взаємозв'язку клініко-функціональних, ендокринних, імунних та коагуляційних змін у цих вагітних;

- представлено дані про особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів (плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, прееклампсією, передчасними пологами);

- вперше проведено аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку ВАС;

- проведено комплексне дослідження функціонування стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ВАС в анамнезі, завдяки цьому розширенні дані патогенетичної концепції формування плацентарної дисфункції у цих пацієнток;

- науково обґрунтовано, розроблено та запропоновано алгоритм профілактики розвитку ВАС та доведена його клінічна ефективність.

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів, а основні моменти цього розділу, безумовно, будуть покладені в основу методичних рекомендацій МОЗ України з проблеми підвищення ефективності прогнозування, профілактики ВАС, шляхом розробки і впровадження алгоритму запропонованого автором під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Основні положення практичних рекомендацій є керівництвом для лікарів акушерів-гінекологів та перинатологів. Вельми істотним підтвердженням практичної значущості виконаної докторської дисертації є наступні моменти:

- рекомендовано проводити комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичного маркера розвитку ВАС;

- для доклінічної діагностики розвитку дезадапційних розладів у ФПК жінок, із групи високого ризику розвитку ВАС, запропоновано використання лабораторних та інструментальних показників, на підставі яких розроблено та впроваджено метод прогнозування розвитку ВАС;

- з урахуванням анамнезу, екстрагенітальної патології, перебігу попередніх та даної вагітностей, даних лабораторного дослідження стає можливим вибір персоналізованого профілактичного засобу: так, у пацієток з порушенням судинно-тромбоцитарного стану з ранніх термінів вагітності для профілактики ВАС можна застосовувати низькі дози АСК; за наявності попереднього дефіциту магнію – препарати магнію; у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі за наявності судинної патології, хронічних запальних захворювань органів малого таза методом вибору може бути застосування з ранніх термінів вагітності мікронізованого вагінального прогестерону; індивідуальний супровід протягом вагітності.

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з огляду сучасного стану проблеми, розділу, присвяченого методам дослідження та лікування, п'яти розділів

власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Огляд літературних джерел присвячений проблемі патогенезу, прогнозуванню, профілактики та лікування ВАС згідно сучасним науковим даним. Матеріали сучасної літератури свідчать, що в основі великих акушерських синдромів основним пусковим механізмом розвитку ВАС є дефективна глибока плацентажія внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуо-міометрального інтерфейсу, обумовлена гормональними причинами; з огляду на це перспективним напрямом профілактики ВАС є призначення препаратів, які можуть мати модулюючий ефект на вказані вище фактори.

Автор використала останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури, показала добре знання світової літератури і повно висвітлила найбільш важливі аспекти цієї проблеми. Даний розділ добре сприймається і відповідає сучасним вимогам.

Серед використаних методів дослідження необхідно виділити гарний методологічний підхід і використання сучасних функціональних, інструментальних та лабораторних показників.

Немає необхідності докладно зупинятися на всіх отриманих результатах, вони, без сумнівів, є сучасними і достатньо інформативними.

Результати власних досліджень представлені в п'яти розділах, зміст яких викладається поетапно. Методологічно всі розділи побудовані правильно, добре ілюстровані таблицями з використанням сучасної комп'ютерної техніки. Автор показала добре володіння не тільки функціональними методиками, але й лабораторними, особливо в плані їх інтерпретації.

На особливу увагу заслуговує останній розділ дисертаційної роботи, присвячений обговоренню отриманих результатів. Автор проводить широку дискусію отриманих власних результатів з даними вітчизняної і зарубіжної літератури, переконливо доводячи перевагу удосконаленого нею алгоритму до вирішення проблеми.

Серед власних результатів, отриманих автором, особливої уваги заслуговують такі дані: ретроспективний аналіз соматичного, репродуктивного та акушерського анамнезу досліджуваних вагітних виявив наступні фактори ризику розвитку ВАС: наявність соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний і репродуктивний анамнез. Ці фактори ризику є клінічними ознаками, які дозволяють оцінити ступень індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС; особливості перебігу вагітності та пологів у пацієнок з ВАС характеризувалися високою частотою загрози передчасних пологів, передчасних пологів, гестаційної анемії, преєклампсії, плацентарної дисфункції із синдромом ЗРП, що призвело до збільшення частоти кесаревого розтину; динамічне ультразвукове дослідження у вагітних з ВАС показало що у 39,4% пацієнок відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодо-плацентарному; у 23,2% вагітних було порушення плодо-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7,1% вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного та плодо-плацентарного кровотоку; дослідження гормонального балансу виявило, що з ранніх термінів вагітності спостерігалася помірна гормональна дисфункція, яка характеризується достовірним зниженням концентрація ПЛ, Пг, Е2 та ХГЛ; спостерігалася певна імунна дезадаптація, яка проявлялася активацією СД56+, збільшенням СД4+/СД8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (СД19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками СН50 і присутністю антифосфоліпідних антитіл; підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносно подовження активованого часу рекальцифікації на фоні помірного скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, зростання концентрації продуктів деградації фібрину/фібриногену, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простацикліном і тромбоксаном є ознаками дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів

у фетоплацентарному комплексі; під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник PAPP-A можна використовувати як прогностичний маркер для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема, з групи ВАС.

Розробка та впровадження клінічної ефективності бального методу прогнозування ризику розвитку адаптаційних порушень в фетоплацентарному комплексі у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС продемонстрували високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%).

Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції, у жінок із інфекціями, що передаються статевим шляхом в анамнезі.

Матеріали дисертації цілком відображені в 23 наукових роботах, з яких всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 з них включені до міжнародної науково-метричної бази Scopus, 2 тез на науково-практичних конференціях, 20 робіт є одноосібними. Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів України та наукових заходах за кордоном (2022-2024 рр.).

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як на етапі додипломної, так і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

Зауважень принципового характеру по виконаній докторській дисертації немає. В той же час, слід вказати на декілька недоліків, які не знижують значення виконаною науково-дослідної роботи та не мають принципового значення:

- відсутність порівняльного аналізу загальноприйнятих лабораторних показників і тих, що рекомендує автор;
- відсутність практичних рекомендацій МОЗ України з проблеми, що вивчається.

Також у плані дискусії виникли деякі питання, які потребують уточнення:

1. Які особливості гормональної функції плаценти Ви спостерігали у вагітних із клінічними проявами ВАС?

2. Які морфологічні зміни Ви спостерігали у плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС?

3. Які зміни в гемокоагуляційній системі призводять до раннього розвитку перфузійних розладів у фетоплацентарному комплексі у вагітних із клінічними проявами 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 – зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на основі вивчення взаємозв'язку між системними змінами материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід шляхом розробки та впровадження сучасних технологій прогнозування, профілактики і медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження вагітності.

Автору вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС .

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 автор, Леміш Наталія Юріївна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою 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


 Олександра ЗАГОРОДНЯ



Дата надходження відгуку до спеціалізованої
 вченої ради Д 26.613.02 15.04.2025

Вчений секретар
 доктор медичних наук професор


 Тамара РОМАНЕНКО