

ВІДГУК

офіційного опонента члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук професора Вдовиченко Юрія Петровича на дисертаційну роботу Коломієць Олени Володимирівни «Вагітність та пологи у жінок з різними видами бесплідності в анамнезі (акушерська тактика, прогнозування ускладнень, алгоритм лікувально-профілактичних заходів)», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність теми дисертації. Сучасна тенденція до збільшення кількості пацієнток із бесплідністю в анамнезі, на частку якої припадає майже 20% всіх вагітностей, ставить перед практичними лікарями низку медико-соціальних питань. Враховуючи те, що втрати вагітності у жінок, що мали бесплідність в анамнезі вище за середньопопуляційні, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання: етіопатогенезу, сучасної діагностики, лікування гестаційних ускладнень та розродження, особливо при поєднанні ендокринного та трубно-перитонеального факторів. А важливим чинником досягнення позитивних результатів, щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства, є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології бесплідності і подальшої вагітності після неї. Відтак існувала нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок.

Дисертаційне дослідження Коломієць О.В. присвячене актуальній для сучасного акушерства проблемі - зменшенню материнської та перинатальної захворюваності у жінок з бесплідністю різного генезу в анамнезі, шляхом створення системи програвідарної підготовки та алгоритму ведення вагітності, прогнозування акушерських ускладнень на підставі вивчення системи гемостазу, гормональних, бактеріологічних, імунологічних показників. Саме

тому робота О.В. Коломієць вносить багато нового, як в науковому, так і в практичному відношенні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконане дисертаційне дослідження є фрагментом наукових робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»: «Клініко-морфологічні особливості та гістохімічна характеристика плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі» (№ держреєстрації 01.16 U 001022), термін виконання 2016 р.; «Визначити акушерські та перинатальні ризики у жінок різних вікових груп з репродуктивними проблемами в анамнезі та удосконалити їх антенатальний менеджмент» (№ держреєстрації 01.19 U 000145), термін виконання 2019-2021 рр.

Наукова новизна отриманих результатів

У дослідженні отримано нові знання, що вагітні з безплідністю в анамнезі страждають на підвищеною тривожністю та нестабільністю психоемоційного стану. Найвищі рівні психоемоційних розладів спостерігаються у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі, в них найбільшою мірою погіршені показники якості життя та здоров'я.

Уперше продемонстровано, що вагітність після лікування різних видів безплідності перебігає на фоні персистенції в організмі одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Найбільш висока частота мікробного контамінації збудників була у жінок з трубно-перitoneальною та поєднаною безплідністю. Встановлено, що у жінок із безплідністю, асоційованою із запальними процесами, спостерігаються вищими рівнями і активацією Т-клітин та їх субпопуляцій, в тому числі за секрецією прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10.

Вперше визначено, що при одноплідній вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі після ЗІВ рівень естрадіолу та прогестерону в 7-10 тижнів вищі, ніж при самостійному заплідненні, а у 11-14 тижнів дані показники у цих же групах не відрізняються. Натомість при вагітності двійнями в жінок після ЗІВ у 7-10 тижнів вищими є показники естрадіолу та прогестерону порівняно з такими у вагітних після природного запліднення. В 11-14 тижнів вагітності двійнями

у жінок із бесплідністю в анамнезі естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону буввищим у вагітних після ЗІВ.

Новизною вирізняються також дані, щодо мутацій генів схильності до тромбофілії у вагітних з беспліддям в анамнезі. Так, мутація Factor 2 Prothrombin зустрічалась нечасто і переважно у вагітних, які мали ендокринний чинник бесплідності в анамнезі. Мутація гену Factor 5 проявлялася частіше і була притаманна вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану бесплідність в анамнезі. У 66,7 % вагітних із різними видами бесплідності в анамнезі мали місце патологічні мутації генів фолатного циклу.

Цікавою є розроблена модель бінарної логістичної регресії, яка дозволяє достовірно, на рівні значущості 0,05 передбачати розвиток основних гестаційних ускладнень: передчасних пологів, ІДН, гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії у вагітних із поєднаною бесплідністю в анамнезі. Визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні показники прогнозування (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут), що дозволили удосконалити тактику ведення цих вагітних.

Важливим є те, що на підставі прогнозування основних акушерських ускладнень науково удосконалено схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального супроводу вагітних із поєднаною бесплідністю в анамнезі, що позитивно вплинуло на перебіг гестації та розродження цих жінок.

Теоретичне значення отриманих результатів

Отримані дисертантом дані є суттєвим внеском у вивчені патогенезу гестаційних ускладнень у жінок, які мали різні види бесплідності в анамнезі. Важливими факторами, що сприяють розвитку перинатальної патології у цього контингенту жінок є інсулінорезистентність, ожиріння, дефіцит віт.Д, наявність патологічних мутацій генів тромбофілії, мікробна контамінація пологових шляхів патогенною та умовно патогенною мікрофлорою, яке супроводжується напруженням біосинтетичних процесів гормональної функції в ранні терміни гестації, пригніченням та розвитком плацентарної недостатності у більш пізні терміни.

На підставі прогнозування основних акушерських ускладнень, науково уdosконалено схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального супроводу вагітних із поєднаною бесплідністю в анамнезі, що позитивно вплинуло на перебіг гестації та розродження цих жінок.

Практичне значення роботи

Проведений аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених, показників гормональної функції фетоплацентарного комплексу, статевих та гормонів щитоподібної залози, особливостей імунного статусу; оцінка показників якості життя та психоемоційного стану, стану мікробіоценозу піхви та статевих інфекцій, вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу, насиченості віт.Д під час вагітності у жінок, які мали різні види бесплідності в анамнезі, показали, що ці вагітні складає групу ризику щодо розвитку високої частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Показано, що передній матково-шийковий кут - це новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною бесплідністю в анамнезі.

Доповнено алгоритм антенатального обстеження вагітних, які мали поєднану бесплідність в минулому. Обґрутовано необхідність створення **мультидисциплінарної бригади** спеціалістів (акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога і т.д.) для нагляду під час вагітності й проведення комплексного тестування психоемоційного стану та показників якості життя у цієї категорії пацієнток.

Запропоновано алгоритм прогнозування основних акушерських ускладнень, а саме: невинощування вагітності (ПДН, передчасних пологів); гіпертензивних розладів (гестаційної гіпертензії та прееклампсії); гестаційного діабету у жінок із поєднаною бесплідністю в анамнезі.

Уdosконалена програма прегравідарної підготовки жінок з поєднаною бесплідністю в анамнезі. Вироблена тактика ведення вагітних з поєднаною бесплідністю в анамнезі та уdosконалено комплекс лікувально-профілактичних заходів для своєчасної корекції акушерських ускладнень.

Ступінь обґрутованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій, що містяться в дисертації забезпечена достатнім фактичним матеріалом та використанням для обробки отриманих даних сучасних методів математичного аналізу, що надає проведеним дослідження силу переконливості.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшов методологічно вірно, послідовно виконуючи всі етапи дослідження, завершивши, таким чином, всю визначену проблему. Вирішивши поставлені завдання, автор розкрив нові ланки патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі та запропонував заходи профілактики та лікування вказаних ускладнень, зробивши таким чином суттєвий внесок в одну із важливих проблем сучасного акушерства та гінекології.

Усі наукові положення і висновки цілком обґрутовані, логічно випливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

У дисертації представлено великий фактичний матеріал. Методи дослідження сучасні, адекватні меті та завданням дисертації. Отримані результати статистично достовірні. Обсяг виконаних досліджень та кількість обстежених достатні для обґрутування основних положень та висновків роботи.

Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження були проведені в три етапи: I етап – ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей та пологів у 360 жінок з різними видами безплідності в анамнезі; II етап – клініко-лабораторне власне обстеження 160 вагітних, які мали різні види безплідності в минулому та прогнозування у них гестаційних ускладнень; III етап – оцінка клінічної ефективності прегравідарної підготовки та медико-організаційного алгоритму ведення вагітності у 102 жінок, які мали поєднану безплідність.

Робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження та обробки отриманої інформації. Представлено результати інструментальних, мікробіологічних, імунологічних, імуно-

ферментних, морфологічних та імуногістохімічних методів, дають змогу комплексно оцінити гормональний статус та стан фетоплацентарного комплексу, а також визначити їх взаємодію у процесі забезпечення оптимальних параметрів перинатального розвитку.

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації об'єктивно відображають весь обсяг результатів дослідження, повністю обґрунтовані і випливають з фактичного матеріалу.

Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій

Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою та складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми вагітності та пологів після бесплідності, матеріалів і методів дослідження, десяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 316 посилань.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображені 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 опублікованість.

Узагальнюючи та аналізуючи літературні дані у розділі «Огляд літератури», автор справедливо аналізує сучасний стан проблеми перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності після лікування бесплідності, що на сьогоднішній день відзначається багатьма авторами, проте конкретні механізми мало вивчені і не до кінця визначені. Питання: ролі етіопатогенетичних факторів бесплідності у морфо-функціональних змінах в організмі жінок під час вагітності та медичні та соціально-психологічні особливості прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів у жінок після лікування різних видів бесплідності.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» складається з двох підрозділів. Докладно описуються методи дослідження обстежених вагітних, ретельно

приведена характеристика клінічних груп. Розділ складається із характеристики використаних методик та технічних засобів дослідження, а також клінічної характеристики обстежених вагітних, що дає підстави вважати висновки такими, що ґрунтуються на достовірних результатах.

Власні дослідження описані в десяти розділах, структура котрих відповідає поставленим завданням, які забезпечують досягнення мети наукового дослідження.

На основі ретроспективного аналізу амбулаторних карт жінок, які звернулись з приводу лікування різних видів бесплідності показано тісну взаємозалежність показників клініки та лабораторних даних.

В роботі узагальненні результати комплексного обстеження гормональних, імунологічних, мікробіологічних, цитологічних, кольпоскопічних, ультразвукових показників вагітних, які мали різні види бесплідності в анамнезі.

Великий науковий та практичний інтерес представляють результати вивчення психоемійного стану та оцінка якості життя у цієї категорії пацієнток.

Була з'ясована частота та структура генетичних форм тромбофілій і порушень фолатного циклу у цих жінок. Були доповнені дані про стан та зміни в системі гемостазу, обміну ліпідів, вуглеводів у вагітних з різними формами бесплідності.

Робота має велике практичне значення. Автором розроблено алгоритм прогнозування основних гестаційних ускладнень у вагітних з різними видами бесплідності в анамнезі та комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на їх усунення.

Усі ці положення склали основу широкого теоретичного узагальнення і дозволили автору розробити та запропонувати комплексну патогенетично спрямовану систему лікування жінок з різними видами бесплідності під час вагітності, яка полягає у проведенні додаткових діагностичних обстежень, формуванні груп ризику, удосконаленні системи підготовки до вагітності та нових підходах до ведення таких вагітних. Доведено високу ефективність застосування даної системи, що дозволяє рекомендувати її до широкого впровадження. Це дозволить покращити наслідки вагітності, репродуктивне та

соматичне здоров'я жінки, яка мали безплідність в минулому, забезпечити народження повноцінного потомства.

Висновки дисертації є достовірними, конкретними і витікають із завдань та результатів досліджень, мають науково-теоретичне та практичне значення. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах, відповідають меті і завданням дослідження. Поставленні завдання вирішені, а розроблені практичні рекомендації дозволяють знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Наукові положення, основні висновки і практичні рекомендації, розроблені в дисертаційній роботі, повністю освітлені в опублікованих наукових працях.

Основні положення дисертації опубліковані у 31 друкованій праці і 4 – у додаткових, у тому числі 31 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора наук; 4 статті в наукових журналах, які індексуються в міжнародних наукометрических базах Scopus/Web of Science, 1 підручник, 3 тези (з них 1 міжнародна).

Отримано Патент «Спосіб профілактики невиношування вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину» та Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Новий біофізичний ультразвуковий маркер для прогнозування пізніх викиднів та передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі».

Опубліковані праці достатньо повно розкривають суть наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Недоліки дисертації та реферату. Принципових зауважень по роботі немає. Всі наукові положення і висновки обґрунтовані, мають теоретичне і

практичне значення. При позитивній оцінці роботи виникли окремі зауваження, які не вплинули на високу оцінку даного дослідження, а саме деякі вислови, стилістичні огріхи. В деяких розділах є повторення матеріалів і методів, викладених у відповідному розділі.

В плані дискусії та уточнення окремих положень, висунутих автором, виникли такі запитання:

- 1) Чому в дослідженні вирішили вивчати стан шийки матки у вагітних, які мали безплідність в анамнезі? І в яких групах частота дисплазій епітелію шийки матки була найбільша?
- 2) Чому вирішили включити жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат у склад прегравідарної підготовки та лікувально-профілактичного комплексу при вагітності?

Висновок. Враховуючи усе викладене вище, вважаю можливим вважати дисертаційну роботу Коломієць Олени Володимирівни «Вагітність та пологи у жінок з різними видами безплідності в анамнезі (акушерська тактика, прогнозування ускладнень, алгоритм лікувально-профілактичних заходів), виконану на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'яновою НАМН України» закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасного акушерства і гінекології - зменшенню материнської та перинатальної захворюваності у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі, шляхом створення системи прегравідарної підготовки та алгоритму ведення вагітності, прогнозування акушерських ускладнень на підставі вивчення системи гемостазу, гормональних, бактеріологічних, імунологічних показників.

Сукупність розроблених та запропонованих наукових положень і практичних рекомендацій дає підставу твердити, що робота започатковує новий перспективний науковий напрям з вирішення актуальної проблеми – підвищення результативності вагітностей та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з різними видами безплідності в анамнезі.

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 Коломієць Олена Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

перший проректор, професор кафедри
акушерства, гінекології та перинатології
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук професор

28.03.2023



Юрій ВДОВИЧЕНКО

б.с. 30.03.2023р