

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

першого проректора, професора кафедри акушерства та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Вдовиченко Юрія Петровича на дисертаційну роботу Лозової Лілії Анатоліївни «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок », яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно наказу ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» від 25.01.2024 № 2.5-33/1/31, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність обраної теми дисертації.

Передчасні пологи на сьогоднішній день є актуальним питанням акушерства і перинатології, не дивлячись на досягнення сучасної медицини. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі 15 млн. дітей народжуються передчасно, що складає у середньому 7,5 % пологів (6,2 – 11,9 %). В Україні цей показник досягає 22%. Причинами перинатальної смертності у 50–70 % випадків є ускладнення, зумовлені передчасними пологами. Порушення роботи нейроендокринних систем, особливості розвитку імунних реакцій, характер бактеріального та вірусного інфікування є одними з причин передчасного розриву плодових оболонок, внутрішньоутробного інфікування, передчасних пологів та смертності новонароджених.

Складну, не до кінця вирішену проблему для акушерської практики становить розрив плодових оболонок у термінах між 22-м та 34-м тижнями вагітності. Враховуючи сучасні погляди на ПРПО при недоношеній вагітності, одним із основних завдань практичного акушерства є своєчасне визначення ранніх прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування, вибір оптимального терміну розродження, а також обґрунтування лікувальної

тактики для покращання перинатальних наслідків. Визначення нових ланок патогенезу, питання прогнозування та раннього попередження передчасних пологів з метою зниження перинатальних втрат потребують удосконалення.

Вище зазначене обумовило мету дисертаційної роботи.

Органічно вливається в науковий напрямок сучасних досліджень в акушерстві і перинатології дисертаційна робота Лозової Л.А. Її актуальність є беззаперечною.

Мета роботи: підвищити ефективність профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробити системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту для зменшення кількості перинатальних втрат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи “Розробити високоспецифічні критерії індивідуального прогнозу, профілактики і лікування передчасних пологів”, яка виконувалась у відділенні впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», № державної реєстрації 01.21.U107572 .

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність.

На першому етапі ретроспективного обстеження проведено аналіз 250 історій пологів жінок з спонтанними передчасними пологами.

На другому етапі дослідження були проведені у 145 жінок, з них 120 вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”.

Для визначення ефективності розробленої технології попередження передчасних пологів жінки були розподілені методом рандомізації на підгрупи наступним чином: базисна терапія – в групу увійшли 52 жінки, які отримували терапію відносно методичних рекомендацій. До групи рекомендована терапія увійшли 68 жінок, які отримували розроблений нами комплекс прегравідарної

підготовки та супроводу під час вагітності. Групу контролю склали 25 жінок із доношеною вагітністю без акушерських втрат в анамнезі.

Згідно дизайну дослідження кількість включених вагітних та повнота їх обстеження є достатньою для отримання достовірних результатів, формування відповідних висновків та практичних рекомендацій.

Статистичний аналіз проведений із застосуванням системи SPSS 13.0 for Windows, яка дає можливість отримання достовірних показників в роботі з невеликою кількістю даних і з даними, які значно відрізняються між собою за чисельністю. Обробка отриманих даних відбувалась за допомогою параметричних та непараметричних методів обробки даних, оцінки достовірності відмінностей середніх арифметичних величин вибірок. Відмінності між групами вважали достовірними у разі $p < 0,05$.

З метою оцінки сучасного стану проблеми проаналізовані дані 155 сучасних літературних джерел, переважна більшість з яких-актуальні статті в авторитетних виданнях галузі протягом останніх років. Доведена актуальність теми, обґрунтована необхідність досліджень згідно дизайну задля досягнення поставленої мети та виконання визначених завдань.

Усі наукові висновки, положення, рекомендації, сформовані на основі отриманих результатів, слід вважати обґрунтованими і достовірними.

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.

Дисертантка в роботі пропонує рішення нагальних науково-практичних завдань.

На основі проведених досліджень визначені нові ланки патогенезу передчасних пологів та реалізації утробного інфікування.

За результатами аналізу показників мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, деяких показників місцевого та вродженого імунітету, стану системи мати-плацента-плід, імуногістохімічного та психологічного обстеження були визначені фактори ризику розвитку передчасних пологів, які були розподілені на групи: ті, що можуть бути модифіковані та ті, що не можуть бути модифіковані.

Визначено механізми резистентності до терапії та особливості перебігу запальних реакцій в залежності від особливостей вродженого імунітету.

Удосконалена технологія профілактики передчасних пологів та реалізації утробного інфікування у недоношених новонароджених.

Практичне значення отриманих результатів.

Алгоритм виявлення жінок груп високого ризику по передчасним пологам дозволяє лікарям первинної ланки провести первинну діагностику та скласти подальший план ведення та консультування вагітної. Лікарі вторинної та третинної ланок на його основі можуть виробити план ведення та визначити критерії старту лікування.

Визначені безпечні терміни тривалості диференційованої терапії, які дозволять збільшити гестаційний вік плода та зменшити кількість запальних ускладнень. Впроваджені доступні методи контролю за безпекою очікувальної тактики при загрозі передчасних пологів.

Ефективність алгоритмів доведена дисертантом у дослідженнях, їх застосування дозволяє покращити акушерські та перинатальні результати.

Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових публікацій, у 4 з яких повно відображені основні результати дисертації: 2 статті опубліковані у наукових фахових виданнях України, які рекомендовано МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень; 2 статті у наукових періодичних виданнях проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection, із них 1 стаття в закордонному виданні, надрукована англійською мовою; 1 теза у матеріалах міжнародної конференції; свідоцтво про реєстрацію авторського права науковий твір «Профілактика перинатальних втрат у жінок з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності» № 119951 від 21 червня 2023р.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались автором та обговорювались на: конференції з міжнародною участю ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я» (Київ, 23.04.2021); IX International Scientific and Practical Conference scientific horizon in the context of social crises, (Tokyo, 06-08.08 2021); конференції з

міжнародною участю ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я» (Київ, 21.04.2023).

Структура та зміст дисертації.

Дисертація викладена на 169 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, розділу клінічна характеристика обстежених жінок за даними ретроспективного аналізу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 155 посилань, з додатками займає 18 сторінок. Робота ілюстрована 42 таблицями, 28 рисунками.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність проблеми, визначає мету та завдання дослідження, вказує об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлює наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, описує особистий свій внесок.

Розділ перший присвячений аналізу проблеми на основі даних 151 літературного джерела, більшість з яких англійськомовні публікації за останні сім років. Проблема передчасних пологів широко освітлена у світових виданнях. Дисертантом визначені питання, що мають науковий інтерес, потребують дослідження. Матеріал поданий послідовно та впорядковано.

В другому розділі визначені об'єкт та предмет дослідження, матеріали та методи, дизайн дослідження, вказані критерії включення та не включення. Повно описані використані методики, що дозволили отримати актуальні, якісні та інформативні результати. Наведені способи обробки статистичних даних.

Третій розділ присвячений результатам клініко-статистичного аналізу даних історій вагітності і пологів жінок, що проходили консультування та лікування в акушерській клініці Інституту за 10 років. Визначені особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, періоду адаптації передчасно народжених дітей. Найбільші акушерські втрати були пов'язані з гестаційним терміном при народженні новонародженого. У розділі визначені основні напрямки для покращення акушерських та перинатальних результатів.

Четвертий розділ (8 підрозділів) присвячений клінічній характеристиці обстежених жінок: дослідженню стану мікробіоти нижнього відділу уrogenітального тракту, визначенню особливостей показників місцевого імунітету статевих органів, результатів гормонального дослідження, оцінці характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії. Актуальним та сучасним є визначення поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа у обстежених жінок.

Висвітлено дослідження показників психоемоційної сфери та якості життя вагітних груп ризику по передчасним пологам (оцінка рівня тривожності у обстежених жінок з використанням тесту Спілберга-Ханіна). Проаналізовано дані про морфологічні та імунногістохімічні особливості плаценти у жінок при передчасних пологах.

У **п'ятому розділі** визначено алгоритм поетапного прегравідарного консультування жінок з невиношуванням вагітності з урахуванням новітніх поглядів на його патогенез. Обґрунтовані складові комплексу спостереження та лікування у жінок групи високого ризику розвитку передчасних пологів.

Особливостями розробленого лікувального комплексу стає прегравідарне лікування для усунення ендометріальної недостатності та можливості нормалізації рівноваги між про- та протизапальними процесами до завершення органогенезу.

У **шостому розділі** проведена оцінка ефективності розробленого комплексу лікування у вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів.

Ефективність розробленого комплексу підтверджується наступним. Рецидиви загрози переривання вагітності були зменшені у 1,5 рази, плацентарна дисфункція в 1,9 рази, СЗРП та прееклампсія майже в 2 рази, багатоводдя в 1,7 рази, маловоддя в 1,6 разів, анемія в 2,6 разів, вагініт в 2,5 рази, бактеріальний вагіноз в 1,8, безсимптомна бактеріурія в 1,9, гестаційний пієлонефрит в 1,8.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведений логічно, структуровано, всі твердження аргументовані, отримані результати порівняні з літературними даними.

Сформульовані **висновки** обґрунтовані, відповідають завданнями дослідження. **Практичні рекомендації** доступні для виконання.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Перевірка результатів дисертаційної роботи не виявлено фактів академічного плагіату, фабрикацій, фальсифікацій та інших ознак академічної недоброчесності (довідка №15 від 08 грудня 2023 року).

Зауваження.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи в цілому та окремих розділів немає. Несуттєві граматичні та стилістичні помилки виправлені дисертантом. Зауваження щодо оформлення посилань по тексту дисертації враховано та виправлено дисертантом у відповідності до Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 Про затвердження Вимог до оформлення дисертації.

В ході рецензування роботи виникли наступні питання до пошукача:

1. На Вашу думку, які основні фактори реалізації утробного інфікування плода ?

2. Система вродженого імунітету багатокomпонентна. Чи знаєте Ви вплив ТЛР- інших класів на розвиток передчасних пологів?

Висновок про відповідність вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни «**Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок**», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною наукової працею, що має наукову новизну,

теоретичне та практичне значення. Дисертантом виконані всі поставлені завдання та сформульовані відповідні висновки. Використання запропонованих алгоритмів є ефективним у покращенні акушерських та перинатальних показників.

Актуальність, методичний рівень, обсяг досліджень, наукова новизна, теоретичне та практичне значенням отриманих результатів, обґрунтування висновків та практичне значення дисертації відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, вимогам щодо оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Здобувач Лозова Лілія Анатоліївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

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

Юрій ВДОВИЧЕНКО

