

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Бенюка Василя Олексійовича 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 імені 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».

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства – покращенню тактики ведення вагітних з загрожуючими передчасними пологами шляхом визначення нових ланок патогенезу передчасних пологів завдяки вивченню показників мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, місцевого та вродженого імунітетів, стану фетоплацентарного комплексу імуногістохімічного та психологічного обстежень.

Не викликає сумнівів, що одним із провідних напрямків покращання репродуктивного здоров'я нації є збереження її генофонду та удосконалення перинатальної охорони плода. Найбільш впливовими факторами, які визначають стан перинатальної захворюваності та смертності, є невиношування вагітності та передчасні пологи. Незважаючи на постійно зростаючий арсенал фармакологічних засобів для терапії, спрямованої на пролонгування вагітності, вдосконалення тактики антенатального спостереження, частота невиношування та передчасних пологів не має тенденції до зниження, а їх частота на сьогодні, за даними сучасних авторів становить 35% і 50% відповідно.

Сьогодні невиношування та недоношування вагітності вважають мультифакторіальним ускладненням. Етіологічні чинники, особливості перебігу і наслідки передчасних пологів у різні терміни гестації не є однаковими. У структурі перинатальної смертності недоношені новонароджені становлять майже 60–75%, з них 30–40% – це діти, які народилися раніше 32 тижня вагітності. Крім терміну гестації, на перебіг і наслідки передчасних пологів беззаперечний вплив має стан амніотичних оболонок та плаценти, адже передчасний розрив плодових оболонок ускладнює від 30 до 50% всіх передчасних пологів, що у значному ступені збільшує ризик внутрішньоутробного інфікування та погіршує наслідки передчасних пологів.

Передчасні пологи, ускладнені передчасним розривом плодових оболонок, це ускладнення вагітності, яке набуває актуальності не тільки у медичному, але й в економічному, етичному та моральному аспектах. Водночас існуючі уявлення про поліетіопатогенез передчасного розриву плодових оболонок не

розкривають усіх глибинних механізмів даного ускладнення гестації. В той же час, на сьогодні не існує сучасних достовірних методів прогнозування та профілактики передчасного розриву плодових оболонок, що зумовлює зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень при недоношеній вагітності, значно погіршуючи прогноз для недоношеного плода і передчасно народженої дитини.

З іншого боку, не менш значущою є проблема передчасної індукції пологової діяльності при передчасному розриві плодових оболонок, адже на фоні інфікування під час вагітності виникають зміни вірулентності мікроорганізмів, зниження імунної реактивності жіночого організму, що призводить до контамінації статевих шляхів патогенною мікрофлорою, достовірно збільшуючи акушерські та неонатальні ускладнення. Саме тому, робота Лозової Лілії Анатоліївни є актуальною та доречною і має на меті вивчення нових ланок патогенезу передчасних пологів та реалізації утробного інфікування, що дає можливість розробити сучасну тактику первинної профілактики передчасних пологів, прегравідарну підготовку та супровід вагітності.

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 теми дисертаційної роботи з державними та галузевими програмами.

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.

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.

В процесі наукового дослідження авторкою представлені нові аспекти патогенезу передчасних пологів та реалізації внутрішньоутробного інфікування, що в значній мірі поглиблює та розширює сучасні уявлення про патогенез розвитку передчасної пологової діяльності.

Визначено механізми резистентності до терапії та особливості перебігу запальних реакцій в залежності від стану імунної системи.

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

На підставі аналізу показників мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, місцевого та вродженого імунітетів, стану системи мати-плацента-плід, імуногістохімічного та психологічного досліджень визначено фактори ризику розвитку передчасних пологів.

Практичне значення отриманих результатів.

Впровадження запропонованого алгоритму виявлення жінок груп високого ризику щодо розвитку передчасних пологів дозволяє своєчасно провести первинну діагностику, скласти план ведення та визначити критерії початку лікування, що дозволяє передбачити розвиток передчасних пологів.

Дисертантом встановлено, критерії прогнозування невиношування вагітності та ризику розвитку передчасних пологів шляхом вивчення генетичних ознак.

Авторкою розроблено та втілено в клінічну практику диференційований персоніфікований підхід до терапії вагітних зі звичним невиношуванням та передчасними пологами в анамнезі.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Методологічний підхід автором обрано правильно, робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Методи, використані автором в дослідженні, актуальні.

Сформульовані в дисертації наукові положення, висновки, рекомендації, отримані на достатньому фактичному матеріалі.

Ретроспективний аналіз передбачав аналіз 250 історій вагітності і пологів жінок зі спонтанними передчасними пологами.

До проспективного етапу дослідження залучено 145 жінок, яких розподілено на основну групу – 120 вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів та з передчасними пологами в анамнезі, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні для вагітних з акушерською патологією ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України” та на контрольну групу – 25 жінок із нормальним перебігом вагітності та терміновими пологами. В залежності від отриманої терапії та запропонованих підходів до ведення, жінок основної групи додатково розподілено на підгрупи: базисна терапія – 52 жінки, які отримували стандартну терапію та рекомендована терапія – 68 жінок, які отримували розроблений комплекс прегравідарної підготовки та супроводу під час вагітності.

Статистичний аналіз проведений із застосуванням системи SPSS 13.0 for Windows. Для аналізу сучасного стану проблеми проаналізовані дані 155 сучасних літературних джерел, переважна більшість з яких становлять 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.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень, сучасні й адекватні методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, дозволяють вважати отримані результати достовірними. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення й рекомендації науково обґрунтовані.

Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано шість наукових робіт, з яких дві статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України з присвоєнням категорії Б з наукового напрямку у фахових виданнях рекомендованих Міністерством освіти і науки України, та 2 статті у періодичних виданнях, що індексуються в базі даних Scopus та/або Web of Science Core Collection, 1 тези у матеріалах міжнародної конференції, 1 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).

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Лозової Л.А. викладена за загальноприйнятою традиційною схемою 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.

Загалом дисертація викладена на 169 сторінках тексту.

У вступі дисертанткою наведено переконливі відомості щодо актуальності проблеми, визначено мету та завдання дослідження, охарактеризовано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів. Завдання дослідження представлені чітко і відповідають поставленій меті.

Розділ перший (огляд літератури) складається з одного підрозділу і присвячений детальному аналізу етіології, патогенезу, сучасних підходів до діагностики та тактики ведення передчасних пологів. Критичний підхід до аналізу суперечних даних літературних джерел дозволив автору виявити необхідні для подальшого дослідження напрямки роботи, визначивши мету і завдання дослідження. Розділ написано чітко, зміст повністю відображує досліджувану проблему. Зауваження до розділу немає.

В другому розділі дисертантом викладено матеріали та методи дослідження, визначено особливості використання лабораторних і інструментальних методів дослідження. Розділ складається з двох підрозділів. Перший підрозділ присвячено характеристиці обстежених груп. Другий підрозділ містить відомості про методи дослідження, а саме дослідження складу мікробіоти нижніх відділів урогенітального тракту, визначення рН секрету

півхи, гормонального фону (естрадіол, прогестерон, пролактин, кортизол, гормональна кольпоцитологія), особливостей імунологічної (місцевий імунітет – IgG, IgA, IgM, sIgA, C3 комплемент) та молекулярно-генетичної ланок (дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A, TNF-альфа), а також дослідження психоемоційного стану та патогістологічне дослідження плацент.

Використані методи є сучасними та адекватними у досягненні мети дослідження та вирішенні поставлених завдань. Достовірність результатів дослідження і висновків підтверджується достатнім клінічним матеріалом. Зауважень до викладеного в другому розділі матеріалу не виникає.

В третьому розділі висвітлено результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу даних перебігу вагітності, пологів, стану плодів і новонароджених від вагітних, які проходили лікування в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом останніх 10 років. На підставі проведеного аналізу встановлено фактори, що здатні збільшити ризик передчасних пологів, а саме передчасні пологи в анамнезі, втрати вагітності в анамнезі, звичне невиношування вагітності, наявність бактеріальних асоціацій в статевих шляхах та прогестеронова недостатність, підтверджена результатами гормональної кольпоцитології.

За темою розділу опубліковано 2 друковані роботи. Зауваження до розділу немає.

Четвертий розділ присвячений результатам власних досліджень і складається з восьми підрозділів.

Перший підрозділ присвячено клінічній характеристиці обстежених жінок, залучених до проспективного етапу дослідження. Представлено детальний аналіз інфекційної захворюваності, соматичного та гінекологічного анамнезів та відомості про перебіг та ускладнення теперішньої вагітності.

Другий підрозділ висвітлює відомості про стан мікробіоти нижнього відділу урогенітального тракту у обстежених жінок. Досліджено рН-півхового вмісту, кількісні та якісні показники контамінації пологових шляхів. Встановлено наявність стафілококової флори та грибів роду *Candida*.

Третій підрозділ присвячений оцінці показників місцевого імунітету статевих шляхів. Встановлено перелік факторів, що можуть ініціювати передчасне переривання вагітності.

Четвертий підрозділ присвячений визначенню гормонального профілю обстежуваних жінок і демонструє прогестеронову недостатність, що підтверджується шляхом визначення концентрації прогестерону в сироватці крові та під час кольпоцитологічного дослідження.

П'ятий підрозділ висвітлює характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії.

Підрозділ «шість» присвячено молекулярно генетичним дослідженням поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа. Встановлено зв'язок розвитку переривання вагітності з алеллю А гена TLR-9 (G2848A), носійством вискоекспресивного алеля А гену TNF α (G308A).

Розділ «сім» висвітлює результати оцінки рівня тривожності у обстежених жінок з використанням тесту Спілберга-Ханіна. Встановлено наявність

відхилень в проведеному тесті, що свідчить про стан внутрішньої напруги досліджуваних жінок.

Восьмий розділ містить відомості про морфологічні особливості плаценти у жінок при передчасних пологах. Встановлено природу лімфоцитарної інфільтрації, та роль структурних змін плаценти в генезі початку передчасних пологів.

За темою розділу опубліковано 2 друковані роботи. Суттєвих зауваження до розділу немає.

У **п'ятому розділі** визначено алгоритм поетапного прегравідарного консультування жінок з невиношуванням вагітності з урахуванням новітніх поглядів на патогенез даного акушерського ускладнення. Обґрунтуванні 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 шляхом використання імуномодуючої терапії, санації піхви та корекцією психо-емоційного статусу.

Зауваження до розділу немає.

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

Ефективність розробленого комплексу підтверджується достовірним зниженням кількості випадків рецидивуючої загрози переривання вагітності в середньому в 1,5 рази, плацентарної дисфункції в 1,9 рази, СЗРП та прееклампсії в 2 рази, аномальної кількості навколоплодових вод в 1,5 рази, порушень піхвового біоценозу в 2 рази, що вплинуло на зниження кількості випадків передчасних пологів майже в 2,5 рази і достовірно покращило перинатальні наслідки: зниження перинатальної патології та захворюваності новонароджених на 20%, зниженні перинатальної смертності з 23,9% до 3,4%.

Суттєвих зауваження до розділу немає.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними літератури. Зауваження до розділу немає.

Сформульовані дисертантом **висновки** є обґрунтованими, логічно впливають із отриманих результатів дослідження та чітко відповідають кількості поставлених завдань і мають вагоме науково-теоретичне і практичне значення. Доцільно скоротити і конкретизувати висновки. Зауваження до розділу немає.

Практичні рекомендації є науково обґрунтованими та можуть бути впроваджені в практику охорони здоров'я. Зауваження до розділу: відсутні.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час детального розгляду дисертаційного дослідження порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації) не виявлено (довідка №15 від 08 грудня 2023 року).

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення

Дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок» вирішує важливе завдання сучасної акушерської практики – підвищити ефективність профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробки системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту. Результати проведеного дослідження викладено послідовно зі статистичним аналізом. Висновки дослідження є логічними та не викликають сумнівів. Треба зазначити, що загалом проведено фундаментальне дослідження, яке встановлює взаємозв'язок розвитку передчасних пологів з гормональними, імунологічними, генетичними, психологічними та мікробіологічними факторами

За результатами аналізу дисертаційної роботи суттєвих зауважень до змісту та суті немає. Загалом робота оцінена позитивно, проте в процесі рецензування виникли зауваження щодо окремих стилістичних неточностей та описок, які суттєво не впливають на якість роботи.

В ході рецензування роботи, виникли питання і в плані дискусії прошу дати відповіді на такі запитання:

1. З Вашої точки зору, на які основні ланки патогенезу доцільно впливати в процесі запропонованої Вами прегравідарної підготовки в профілактиці передчасних пологів?
2. З огляду на які властивості антиоксидантних сорбентів ви спирались включаючи даний препарат до рекомендованого лікувального комплексу профілактики передчасних пологів?

Висновок

Дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок» подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспіранту вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Лозовою Лілією Анатоліївною запропоновано новий підхід до вирішення актуальної проблеми – підвищення ефективності профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробки системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту.

Основні наукові дослідження дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. №44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Лозова Лілія Анатоліївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри акушерства і гінекології №3
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

