

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Гнатко Олени Петрівни

на дисертаційну роботу Вигівської Людмили Анатоліївни

на тему «Перинатальні інфекції у вагітних групи високого ризику

(діагностика, профілактика та лікування),

яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

по спеціальності 14.01.01- акушерство та гінекологія

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Серед важливих проблем збереження здоров'я людини стоїть проблема інфекцій. Особливо актуальною ця проблема є для вагітних жінок, новонароджених та дітей раннього віку. В структурі смертності новонароджених інфекційна патологія становить 65-70%, тобто є одною з основних причин. Високий відсоток летальності новонароджених визначає важливість своєчасної діагностики та адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, майже в половині випадків спостерігається інвалідність.

На сьогодні вже не викликає сумнівів, що здоров'я новонародженої дитини визначається станом здоров'я матері, особливостями перебігу вагітності та пологів, оптимальною організацією надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим. Однією з актуальних проблем акушерства на сьогодні є внутрішньоутробні інфекції (ВУІ), за яких зараження відбувається від матері під час внутрішньоутробного розвитку або під час пологів. Актуальність проблеми зумовлена цілою низкою питань, які пов'язані зі зростанням інфікованості жінок репродуктивного віку збудниками, що спричиняють

внутрішньоутробні інфекції, серед яких провідне місце належить інфекціям, що поширюються статевим шляхом, ускладненою діагностикою ВУІ, оскільки інфекційний процес у матері часто перебігає безсимптомно або в легкій формі без виражених клінічних ознак, особливо це стосується вірусних інфекцій, у новонародженого інфекційна патологія часто приховується під маскою інших захворювань.

Несприятливі наслідки реалізації інфекції потребують адекватної оцінки відповіді організму матері, визначення стану всієї системи мати-плацента-плід для проведення своєчасного лікування і попередження негативних акушерських та перинатальних результатів.

Саме розробка даного напрямку перинатальної медицини, скерованого на удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для зниження перинатальної захворюваності та смертності у вагітних групи високого ризику щодо реалізації інфекції є своєчасною і актуальною.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Обраний напрямок дослідження пов'язаний з науковою діяльністю кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції» (Державний реєстраційний номер 0118U000935).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна виконаної дисертаційної роботи полягає у проведенні сучасного комплексного багатостороннього дослідження системи «мати-плацента-плід» і визначення патогенетичних механізмів реалізації ВУІ, які відбуваються на тлі порушень процесів активації клітин адаптивного

імунітету, імунного розпізнавання і формування материнської толерантності, активації процесів апоптозу, зміни цитокінового профілю і гострофазової відповіді, що дало можливість обґрунтувати концепцію реалізації ВУІ з точки зору змінених імуноопосередкованих процесів.

Визначені особливості місцевого та системного імунітету в залежності від етіології і реалізації ВУІ та виділені імунологічні маркери реалізації патологічного процесу.

Доведена роль місцевого імунітету як регулятора вагінального мікробіоценозу та його стану у вагітних з інфекційним процесом для оцінки ризику реалізації внутрішньоутробної інфекції.

Вперше доведена роль експресії проапоптогенних чинників і молекулярної детекції апоптозу і ферменту ММП-2 з врахуванням етіології інфекції для прогнозування реалізації ВУІ.

Визначено клінічне значення особливостей гемодинаміки системи «мати-плацента-плід» при перинатальних інфекціях.

Узагальнюючим результатом дослідження було створення математичної моделі прогнозування ризику реалізації ВУІ залежно від етіології, що дало можливість обґрунтувати і розробити диференційований підхід до вибору етіотропної та супровідної терапії у вагітних групи ризику, скерованої на поліпшення перинатальних наслідків.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне та практичне значення роботи полягає у визначенні впливу перинатальних інфекцій на показники гомеостазу материнського організму, встановлені прогностичних критеріїв реалізації ВУІ і розроблені математичної моделі прогнозування реалізації ризику в залежності від етіологічного чинника.

За результатами дослідження доведена доцільність призначення диференційованої етіотропної та супровідної терапії з включенням

імуномодельюючих препаратів, що сприяє нормалізації показників гомеостазу організму вагітної і поліпшує стан новонародженої дитини, підтвердженням чого є зменшення частоти народження дітей з внутрішньоутробною інфекцією. Практичне значення також полягає у розробці діагностичних ультразвукових критеріїв ВУІ та впровадженні модифікованого плацентарного індексу для своєчасної і адекватної оцінки стану плода.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їх вірогідність.

Наукові положення, висновки, рекомендації, які є результатом виконаної роботи, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, логічно витікають з отриманих власних даних, достовірність їх підтверджується кількістю обстежених вагітних та їх новонароджених, а проведені сучасні дослідження та їх результати науково обґрунтовані і сприяють вирішенню проблеми в науковому напрямку щодо перинатальних інфекцій.

Завдання, які поставлені здобувачем для досягнення мети роботи, вирішені за допомогою сучасних клінічних досліджень, методів функціональної діагностики та математичної статистики.

Наукові положення, висновки та рекомендації одержані автором особисто і відтворюють його власні погляди.

6. Структура наукової роботи.

Структура даної дисертаційної роботи повністю відповідає сучасним вимогам щодо докторських дисертацій: огляд літератури, 8 розділів власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, додатки. Список літератури містить 613 позицій (452 – кирилицею, 161 – латиницею) і розміщено на 61 сторінці.

Робота ілюстрована 60 таблицями, 3 гістограмами, 46 рисунками, 15 ехосонограмами.

У **вступі** висвітлюється актуальність дослідження, коректно подано мету, чітко поставлені завдання, дано визначення предмету та об'єктів дослідження, висвітлена новизна і практична значимість роботи, відомості про апробацію та публікацію матеріалів дисертації.

Огляд літератури містить 3 підрозділи, в яких висвітлені сучасні вітчизняні та зарубіжні дані щодо стану проблеми перинатальних інфекцій, їх діагностики, прогнозування та профілактики. Автор аналітично проаналізував наведені дані і представив позиції, що потребують вирішення.

Другий розділ, традиційно присвячено опису матеріалів та методів дослідження. Чітко представлено дизайн дослідження, представлені групи обстежених вагітних та їх новонароджених, описані розроблені схеми лікування.

Методи дослідження включають клініко-лабораторні, імунологічні, мікробіологічні, інструментальні сучасні методики.

Обробка отриманих результатів проведена з використанням сучасних статистичних методів.

Третій розділ дослідження присвячено результатам проведеного ретроспективного аналізу щодо особливостей перебігу та результатів вагітностей на тлі перинатальних інфекцій. Отримані дані дозволили автору визначити структуру, частоту перинатальних інфекцій, їх наслідки та виділити фактори реалізації внутрішньоутробного інфікування і обґрунтувати необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів у вагітних групи високого ризику щодо реалізації ВУІ.

В **четвертому розділі** дисертаційної роботи представлені результати дослідження бактеріальної і вірусної персистенції у вагітної та новонародженого. Важливим результатом є встановлення у біологічних матеріалах матері і новонародженого підвищення титрів протиінфекційних імуноглобулінів класу М залежно від реалізації ВУІ. Дана оцінка частоті та

структурі моно- та поєднаної перинатальної інфекції. Доведено, що частіше ускладнений перебіг пологів та раннього неонатального періоду має місце при подвійному і потрійному інфікуванні.

В **п'ятому розділі** дисертації, який має 6 підрозділів, представлено результати оцінки стану імунітету у вагітних з перинатальними інфекціями та новонароджених залежно від їх реалізації після проведеної комплексної терапії. В підрозділах наводяться дані щодо оцінки системного імунітету, цитокінового профілю вагітної, імунологічних показників пуповинної крові новонароджених, що народилися від жінок з різною реалізацією ВУІ, а також дані щодо мікробіоценозу піхви і локального імунітету у вагітних з перинатальними інфекціями залежно від результату на тлі проведеної комплексної терапії.

У **шостому розділі**, який має три підрозділи, міститься характеристика таких показників гомеостазу як білкового, ліпідного та мінерального обмінів при перинатальних інфекціях у вагітних групи високого ризику і надається оцінка результатам виявлених порушень щодо прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Сьомий розділ дисертації включає два підрозділи, які присвячено оцінці експресії проаоптогенних чинників і молекулярної детекції апоптозу, а також рівня матриксної металопротеїнази-2 у сироватці крові вагітних з перинатальними інфекціями. Доведено можливість використання змін величин даних показників для прогнозування ризику реалізації ВУІ.

У **восьмому розділі**, що містить 3 підрозділи, представлені дані щодо ехографічної характеристики фетоплацентарного комплексу, особливостей його гемодинаміки та оцінці стану плода при внутрішньоутробному інфікуванні. Визначені прогностичні можливості неінвазивних методів пренатальної діагностики для прогнозування ризику реалізації ВУІ.

Дев'ятий розділ, який має два підрозділи, присвячено питанням прогнозування та профілактики реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику. Автором на тлі отриманих клініко-

лабораторних та інструментальних методів дослідження виділені прогностичні критерії реалізації внутрішньоутробного інфікування і діагностичні показники порушень гомеостазу системи мати-плацента-плід, що обґрунтовує необхідність проведення диференційованої етіотропної та супровідної терапії у вагітних з ризиком реалізації ВУІ.

Автор представив переконливі дані щодо впливу запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів і доводить його ефективність, яка забезпечує поліпшення перинатальних результатів.

Розділ, який присвячено аналізу і обговоренню результатів дослідження ґрунтується на комплексному аналізі проведених досліджень та їх результатів, на тлі яких представлено концепцію реалізації ВУІ у вагітних групи високого ризику, автором доводиться ефективність запропонованої етіологічної та супровідної терапії для зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Висновки логічно витікають з суті роботи, відповідають поставленим завданням, практичні рекомендації обґрунтовані і конкретні.

Автореферат повністю відображає матеріали дисертації за змістом та за оформленням і відповідає вимогам ДАК МОН України.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Отримані результати дисертаційної роботи повністю відображено в 40 друкованих роботах, серед яких 22 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України. Матеріали наукової роботи опубліковано в 6 журналах, які входять до наукометричної бази Scopus, й у 2 виданнях бази Web of Science. Отримано деклараційні патенти України на корисну модель (2) і на винахід (3).

8. Недоліки дисертації та автореферату, щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень та суттєвих недоліків по змісту і оформленню дисертаційної роботи немає.

Зауваження стосуються заміни деяких даних таблиць у вигляді рисунків для поліпшення сприйняття матеріалу та нечисленних стилістичних неточностей і помилок. Відзначені зауваження принципово не впливають на цінність роботи і не знижують науково-практичного значення проведених досліджень.

В якості дискусії хотілося б одержати відповіді на декілька запитань:

1. Які ультразвукові критерії постановки діагнозу ВУІ були визначені за результатами вашого дослідження?

2. Які додаткові характеристики були визначені за даними вашого дослідження для вагітних групи ризику щодо реалізації внутрішньоутробного інфікування?

3. Яку найбільшу діагностичну цінність визначення показників гомеостазу (білкового, ліпідного й мінерального обміну) Ви вважаєте найбільш пріоритетною для впровадження?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Представлені в дисертаційному дослідженні наукові положення, висновки та практичні рекомендації мають наукову та практичну значимість і можуть бути рекомендовані для використання в практичній діяльності лікарів акушерсько-гінекологічного профілю, ультразвукової та лабораторної діагностики. Ряд положень і висновків мають можливості практичного застосування в якості основи для створення додатків до діючого наказу щодо перинатальних інфекцій.

Висновок.

Дисертаційна робота Вигівської Людмили Анатоліївни «Перинатальні інфекції у вагітних групи високого ризику (діагностика, профілактика та лікування), що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія», є завершеним науковим дослідженням, виконаним за актуальною тематикою.

Робота містить теоретичне і науково-практичне обґрунтування рішення актуального напрямку науково-практичної проблеми – поліпшення перинатальних наслідків шляхом оптимізації діагностично-профілактичних заходів та впровадження диференційованої етіотропної терапії внутрішньоутробної інфекції та супровідної терапії для попередження внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику.

Актуальність та новизна наукових досліджень, їх обґрунтованість і достовірність, а також практична цінність сформульованих висновків та рекомендацій, дозволяють зробити висновок про відповідність представленої дисертаційної роботи всім вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015р. та № 1159 від 30.12.2015р.) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри
акушерства і гінекології № 2
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



О. П. ГНАТКО

ВСТУПНО
НА НАУКОВИЙ РАДУ
НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ
імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
09 лютого 2019 р.