

В І Д Г У К

офіційного опонента член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Камінського В'ячеслава Володимировича на дисертаційну роботу Макаренка М.В. на тему: «Місце та роль фетоплацентарної системи в розвитку синдрому затримки росту плода», подану до спеціалізованої вченої ради Д. 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю (14.01.01 – акушерство та гінекологія)

Актуальність обраної теми дисертації.

Удосконалення підходів до вивчення синдрому затримки росту плода (СЗРП) є актуальним в акушерській практиці, оскільки частота даної патології не має тенденції до зниження та чинить негативний вплив на здоров'я майбутніх поколінь.

Важливість і складність проблеми лікування даної акушерської патології визначається високою частотою виникнення, а також різноманітністю несприятливих впливів на організм плода і новонародженого.

Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, до нинішнього часу триває пошук нових методів профілактики, ранньої діагностики, прогнозування перебігу та раціональної акушерської тактики при СЗРП, що дозволить поліпшити перинатальні наслідки.

Згідно з сучасними літературними даними, морфологічні зміни у фетоплацентарному комплексі при СЗРП вивчені недостатньо, особливо ті, що виникають на тлі акушерської та екстрагенітальної патології матері. Не встановлена роль антифосфоліпідних антитіл, імунологічних факторів та спадкових материнських та плодових тромбофілій у виникненні вказаної

патології.

Існуючі методи терапії та ведення вагітних з СЗРП не завжди ефективні, що чинить негативний вплив на перебіг вагітності та пологів, підвищує частоту кесарського розтину та асфіксії новонародженого. Проведене дослідження дозволить прогнозувати розвиток цієї патології у більш ранні терміни вагітності, здійснювати профілактику та диференційовану терапію СЗРП, що дасть можливість знизити перинатальну захворюваність та смертність.

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота М.В. Макаренка «Місце та роль фетоплацентарної системи в розвитку синдрому затримки росту плода» присвячена розробці системи обстеження та тактики ведення вагітних з СЗРП на підставі визначення етіологічних факторів, механізмів патогенезу, прогнозування перебігу та лікування цієї патології.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором проведено комплексне вивчення стану фетоплацентарної системи при СЗРП з встановленням основних патогенетичних ланок цього ускладнення вагітності за допомогою сучасних методів дослідження.

Доповнені наукові дані щодо патогенетичної ролі та динаміки змін продукції факторів росту (ФР) при СЗРП, в порівнянні з неускладненою вагітністю, визначено їх клінічне значення у виникненні порушень гемодинаміки в судинах фетоплацентарного комплексу.

Вивчена роль антифосфоліпідних антитіл (АФА) та їх ко-факторів у розвитку і перебігу СЗРП різного ступеню тяжкості.

Дисертантом уточнені наукові дані щодо результатів патоморфологічного дослідження плацент і стану кровотоку в системі "мати-плацента-плід" у вагітних з СЗРП, встановлені кореляційні паралелі, що дозволяють обґрунтувати диференційовану терапію при СЗРП різного ступеню тяжкості.

В роботі М.В. Макаренка представлені результати досліджень морфофункціональних змін у плаценті, системної продукції цитокінів, факторів росту, спадкових материнських і фетальних тромбофілій при симетричній і асиметричній формах СЗРП. Дисертантом сформульовано нову наукову концепцію, яка пояснює патоморфологічні та патофізіологічні зміни при досліджуваній патології.

Розроблена нова акушерська тактика та комплексна система обстеження вагітних високого ризику розвитку СЗРП, проведене патогенетичне обґрунтування доцільності використання новітніх технологій в дослідженні стану системи "мати-плацента-плід".

Запропонована схема діагностики, профілактики, визначення ступеню тяжкості та форми СЗРП, яка дозволить удосконалити раціональну медикаментозну терапію та акушерську тактику при цьому ускладненні вагітності.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дисертантом наукові дані дають можливість здійснювати своєчасну діагностику та проводити патогенетичну терапію вагітних з СЗРП.

Автором запропонований новий комплексний підхід щодо прогнозування, профілактики і раннього виявлення порушень в фетоплацентарній системі за допомогою сучасних методів діагностики.

Розроблена схема обстеження та ведення вагітних з різними формами та ступенем тяжкості СЗРП. Визначені показання, методи терапії і профілактики цього ускладнення.

Розроблена система оцінки показників ФР, рівня циркулюючих АФА і антитіл до ко-факторів АФА, генних тромбофілій у матері і новонародженого, що дозволить здійснювати контроль стану фетоплацентарної системи в практичній діяльності.

Матеріали дисертації впроваджені в практичну роботу перинатальних центрів, пологових будинків м. Києва, Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

За результатами дослідження отримано 2 патенти України на корисну модель.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості клінічного та експериментального матеріалу, із використанням системного підходу та застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, імунологічних, радіоімунологічних, імуноферментних, доплерометричних, морфологічних, генетичних та ін.

Клінічна частина дисертації виконана на підставі обстеження 274 жінок з використанням сучасних методів дослідження. Статистичний аналіз даних проведений за допомогою пакету прикладних статистичних програм BMDP, орієнтованих на аналіз біомедичних даних. Все вищевикладене зумовлює високий рівень переконливості і достовірності дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації конкретні і логічно витікають з отриманих результатів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.

Усі розділи дисертації достатньо відображені у періодичних виданнях. За матеріалами дослідження опубліковано 35 наукових праць, з них - 24 статті (18 вітчизняних та 6 закордонних) в наукових фахових виданнях і 9 (8 вітчизняних та 1 закордонна) - у збірниках наукових праць. Отримані 2 патенти України на корисну модель.

Результати дослідження, отримані в процесі виконання роботи,

доповідались та обговорювались на наукових форумах різного рівня.

Публікації та автореферат повністю відображають основні положення, висновки та рекомендації, які були сформульовані в дисертації.

Оцінка основного змісту роботи:

Дисертація М.В. Макаренка виконана на сучасному рівні, складається з вступу та дев'яти розділів, з яких у першому представлено огляд літератури, у восьми наступних – власні дослідження.

У вступі представлені основні положення дисертації щодо актуальності проблеми, наукової новизни та практичного значення роботи, мети та завдань дослідження.

Огляд літератури в повному обсязі розкриває сучасні уявлення про СЗРП, методи діагностики, профілактики та терапії цієї патології. Автором підкреслена недосконалість та суперечливість деяких літературних даних, зроблені акценти на невивчених аспектах проблеми СЗРП та плацентарної дисфункції.

У другому розділі дисертантом наведений аналіз клінічного матеріалу і методи дослідження, застосовані для обстеження пацієнток.

У третьому розділі дисертації наведені дані стосовно показників продукції факторів росту (ФР) та ендотеліальної дисфункції, які дозволяють зробити висновок, що за допомогою вивчення концентрацій ФР можливо прогнозувати розвиток і оцінювати ступінь тяжкості СЗРП.

В четвертому розділі дисертантом встановлені порогові концентрації АФА, антитіл до анексину V, β 2-глікопротеїну I, протромбіну в крові матері та плода. Автором отримані важливі дані про те, що прогностично несприятливим щодо розвитку СЗРП є рівень АФА $>0,55$ од/мл, антитіл до анексину V $>0,22$ од/мл; титру антитіл до протромбіну $>2,4$ од/мл, що важливо для прогнозування та визначення ступеню тяжкості СЗРП.

У п'ятому розділі автором доведено, що СЗРП є імунозалежною патологією,

при якій відбувається порушення імунологічної реактивності матері на фетальні антигени. Встановлені порогові рівні інтерлейкінів, які свідчать про можливий розвиток СЗРП тяжкого ступеню.

Автором доведено, що зміна концентрації плацентарних білків, таких як тробластичний β 1-глобулін (ТБГ), плацентарний α 1-мікроглобулін (ПАМГ-1) і α 2-мікроглобулін фертильності (АМГФ) в крові ватіних є несприятливим чинником розвитку СЗРП і свідчать про порушення природного біологічного бар'єру між кров'ю матері та плоду.

Оцінка стану гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід» наведена в постому розділі дисертації. Дисертантом виконаний великий обсяг досліджень, який всебічно характеризує гемодинаміку при різних ступенях СЗРП та дає інформацію щодо патогенезу зміни процесів кровообігу у системі «мати-плацента-плід» при СЗРП різного ступеню тяжкості.

У сьомому розділі дисертант досліджує морфо-функціональні та імунно-морфологічні зміни в плаценті при СЗРП. Доведено, що при наростанні ступеню тяжкості СЗРП, наростають зміни в міжворсинчастому просторі і судинах плаценти.

Восьмий розділ присвячений диференційно-діагностичним критеріям розвитку симетричної та асиметричної форм СЗРП. Дисертантом зроблений важливий висновок, що ефективність терапії залежить від форми СЗРП, тривалості розвитку, ступеню тяжкості та терміну гестації.

У дев'ятому розділі дисертаційної роботи автор описує розроблену ним комплексну, патогенетично обґрунтовану і диференційовану схему ведення ватіних з СЗРП, що дозволяє поліпшити перинатальні наслідки.

У обговоренні отриманих результатів автор пропонує концепцію патогенезу розвитку порушення стану плоду та проводить порівняльний аналіз результатів власних досліджень з даними інших науковців.

Робота викладена літературною мовою, ілюстрована фотографіями, таблицями, діаграмами, рисунками та схемами. Висновки та практичні рекомендації змістовні та логічно витікають з суті проведених досліджень. Список використаної літератури оформлений відповідно до бібліографічних вимог.

Вміст автореферату повністю співпадає з основними положеннями дисертації.

Не дивлячись на позитивну оцінку дисертаційної роботи, мають місце деякі недоліки, які не зменшують її значущість. Так, для кращого сприйняття викладеної інформації доцільно було б ілюструвати роботу більшою кількістю графіків, а термін «внутрішньоутробна гіпоксія», що зустрічається в деяких розділах, замінити терміном «дистрес плода» у відповідності до діючих клінічних протоколів МОЗ України.

Запитання:

1. Які антифосфоліпідні антитіла, на Вашу думку, є найбільш інформативними в діагностиці ступеню тяжкості ЗРП?
2. При якій екстрагенітальній патології, за Вашими даними, найчастіше зустрічався СЗРП?
3. З яких термінів вагітності необхідно здійснювати дослідження факторів росту з метою прогнозування загрози розвитку ЗРП?
4. Чи вважаєте Ви доцільним визначати фактори росту в динаміці вагітності?
5. В якому терміні вагітності слід визначати наявність спадкових дефектів гемостазу для проведення диференційованої патогенетичної терапії?
6. До якого терміну вагітності при симетричній формі ЗРП Ви вважаєте доцільним призначати препарати прогестерону?

Висновок.

Дисертаційна робота М.В. Макаренка «Місце та роль фетоплацентарної системи в розвитку синдрому затримки росту плода» за своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням, повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів від 24 липня 2013р. № 567, які пред'являються до дисертаційних робіт на одержання наукового ступеню доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеню доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри акушерства,

гінекології та репродуктології

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України,

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

