

## ВІДГУК

офіційного опонента член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Маркіна Леоніда Борисовича на дисертаційну роботу Макаренко М.В. за темою: «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 ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія

### Актуальність теми дисертації.

Синдром затримки росту плода (СЗРП) займає одне з перших місць в структурі перинатальної захворюваності та смертності і є однією з важливих проблем сучасного акушерства.

На даний час немає єдиного погляду відносно патогенетичних механізмів розвитку СЗРП. За сучасними даними, формування СЗРП обумовлене порушеннями процесу імплантації плодового яйця, розвитку плаценти, що призводить до матково-плацентарної судинної недостатності і, як наслідок, до порушення газообміну плода та дефіциту поступлення продуктів травлення з крові матері до організму плода.

Розвитку СЗРП передують хронічна плацентарна недостатність, яка як правило, розвивається на тлі екстрагенітальної та акушерської патології матері. Незалежно від причини, яка сприяє розвитку хронічної плацентарної недостатності, загальним для даної патології є порушення фето-плацентарного та матково-плацентарного кровоплину.

Вирішення питань, що пов'язані з вивченням патогенетичних ланок, профілактика, рання діагностика й патогенетично обґрунтоване лікування СЗРП, є актуальними в акушерській практиці та мають важливе медичне, соціальне та наукове значення.

В зв'язку з цим, дисертаційна робота М.В.Макаренко спрямована на підвищення прогнозування, профілактики та ефективності лікування вагітних з СЗРП шляхом розробки патогенетично обґрунтованої

диференційованої тактики ведення вагітності та пологів. Усе це обумовило актуальність обраної теми наукової роботи та стало підставою для виконання дисертації.

**Наукова новизна дослідження** полягає в тому, що автором наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми щодо зниження перинатальної захворюваності та смертності на підставі удосконалення та оптимізації прогнозування і корекції порушень в системі мати-плацента-плід при СЗРП. Дисертантом розкриті нові ланки патогенезу симетричної та асиметричної форм СЗРП і розроблені сучасні заходи профілактики та лікування вказаної патології, зробивши таким чином суттєвий внесок в одну із основних і важливих проблем сьогодення.

Робота має велике **практичне значення**. Дисертантом розроблена схема обстеження вагітних з СЗРП, визначені показання, методи терапії і профілактики цього ускладнення.

Вивчення основних ланок патогенезу СЗРП дозволило розробити критерії прогнозування і ранньої діагностики СЗРП.

Запропоновано комплексний патогенетичний підхід щодо профілактики і раннього виявлення порушень в системі мати-плацента-плід за допомогою сучасних технологій обстеження і ведення вагітних з різним ступенем важкості і формою СЗРП.

Вивчення основних чинників, що впливають на патогенез СЗРП, дозволило, враховуючи новітні тенденції, розробити комплексну систему обстеження вагітних високого ризику СЗРП, дати патогенетичне обґрунтування доцільності використання сучасних технологій в дослідженні становлення і функціонування фетоплацентарної системи при цій патології.

Матеріали дисертації впроваджені в практику роботи установ охорони здоров'я, подальше використання результатів дослідження можливе в жіночих консультаціях, пологових будинках, перинатальних центрах.

Теоретичні положення й практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в педагогічному процесі кафедр акушерства і гінекології Київського національного медичного університету ім. О.О.Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.**

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих автором у дисертації достатня. Це підтверджується кількістю клінічних досліджень, використанням системного підходу із застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, генетичних, доплерометричних, морфологічних та інших, що надає проведеному дослідженню силу переконливості. Всі методики, що задіяні автором, адекватні відносно здобуття корисної інформації.

Вміст автореферату послідовно збігається з основними положеннями дисертації.

В достовірності та обґрунтованості даних наукової роботи Макаренко М.В. переконує детальне ознайомлення з ілюстративним матеріалом та використання для обробки отриманих даних сучасних математичних методів статистичного аналізу.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.**

За матеріалами дослідження опубліковано 35 наукових праць, з них 24 статті у наукових фахових виданнях і 9 у збірниках наукових праць. Отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Результати дослідження, отримані в процесі виконання роботи, доповідались та обговорювались на наукових форумах різних рівнів (з'їздах, науково-практичних конференціях, засіданнях наукового медичного товариства).

Зміст автореферату відповідає змісту розділів дисертації. Ознайомлення з публікаціями та авторефератом показало, що вони повністю відображають основні положення, висновки та рекомендації, які були сформульовані в дисертації.

**Оцінка вмісту роботи, її завершеності, висновків і практичних рекомендацій.**

Дисертаційна робота М.В. Макаренко «Місце та роль фетоплацентарної системи в розвитку синдрому затримки росту плода» є комплексним дослідженням з використанням загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, генетичних, імуногістохімічних, морфологічних, ультразвукових, доплерометричних, інструментальних і математичних методів аналізу.

Дисертація написана за загальноприйнятою схемою і складається з вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел налічує 329 літературних посилань.

Оформлення дисертації відповідає встановленим вимогам. Структура викладу результатів наукового дослідження класична. У вступі автор переконливо обґрунтовує обраний напрямок досліджень, чітко визначає мету і завдання, наукову новизну і практичну значущість роботи, результати впровадження отриманих даних.

Огляд літератури дає повне уявлення про обрану наукову тему. Огляд літератури містить сучасні погляди вітчизняних і зарубіжних авторів, детальний критичний аналіз даних відносно вивчення патогенезу і корекції ускладнень у жінок з СЗРП. Наводяться нові дані, які стосуються патогенетичних аспектів і лікування цієї патології, що свідчить про глибоку обізнаність автора. Розділ викладений послідовно і грамотно.

У другому розділі дисертантом наведений клінічний матеріал і методи дослідження. Автор описує результати обстеження жінок з СЗРП, надає ретельний аналіз анамнестичних даних, акушерської та екстрагенітальної

патології, протікання у них попередніх вагітностей та пологів, наводить використані у роботі методики та об'єм досліджень, що застосовувалися при виконанні дисертаційної роботи.

Новітнім є третій розділ дисертації, де автор наводить дані про показники продукції факторів росту та ендотеліальної дисфункції.

У роботі показано, що при СЗРП зміни в продукції факторів росту і дисфункції ендотелію виявляються ще на доклінічній стадії цього ускладнення вагітності і можуть служити скринінговими маркерами даної патології.

В четвертому розділі дисертантом досліджена роль антифосфоліпідних антитіл (АФА) та їх ко-факторів у розвитку різних ступенів важкості СЗРП. Встановлені порогові концентрації АФА, антитіл до анексіну V,  $\beta 2$  - глікопротеїну I, протромбіну в крові матері і плода. Ці дані дозволяють прогнозувати розвиток СЗРП, оцінювати виразність гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі, а також можливість та ефективність їх терапії.

У п'ятому розділі дисертантом доведено, що при СЗРП відбувається порушення імунологічної реактивності матері на фетальні антигени. СЗРП супроводжується ростом популяції цитотоксичних клітин, В-лімфоцитів на тлі підвищення IgM, пригніченням міграційної активності лейкоцитів і процесів апоптозу клітин.

У дисертації досліджено, що плацентарні білки, такі як: трофобластичний  $\beta 1$ -глобулін (ТБГ), плацентарний  $\alpha 1$ -мікроглобулін (ПАМГ) і  $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності (АМГФ) крові вагітних є несприятливими чинником розвитку СЗРП і свідчить про порушення природнього біологічного бар'єру між кров'ю матері і плода.

Шостий розділ присвячений вивченню особливостей матково-плодово-плацентарного кровоплину при СЗРП. Дисертантом зроблений важливий висновок, що СЗРП розвивається на тлі порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, ступінь важкості якої можливо оцінити шляхом

порівняльного аналізу змін кровоплину в спіральних, маткових артеріях, магістральних судинах пуповини і плоду.

У цьому розділі дисертації наведені дані про морфо-функціональні та імунно-морфологічні зміни в плаценті при СЗРП різного ступеня важкості. Автором показано, що при СЗРП I ступеня переважає патологія міжворсинчастого простору, а при СЗРП II і III ступенів зростає частота змін у будові ворсинчастого дерева. При наростанні ступеня важкості СЗРП, зростає поєднана патологія в міжворсинчастому просторі і ворсинчастому дереві, спостерігається збільшення в 3 рази питомого об'єму інволютивно-дистрофічних змін (інфаркти, кальциноз), а також зменшення майже в 2 рази судинного русла плаценти. При різних ступенях важкості та формах СЗРП у плаценті розвиваються ознаки імунного конфлікту.

Восьмий розділ присвячений диференційно-діагностичним критеріям та особливостям терапії симетричної і асиметричної форм СЗРП. Дисертантом вивчені морфологічні, імунологічні, спадкові дефекти гемостазу, отримані нові дані щодо участі материнських та плодових тромбофілій в патогенезі розвитку симетричної та асиметричної форм СЗРП. Доведено, різні форми та ступені важкості СЗРП потребують диференційованої тактики лікування, при цьому необхідно також враховувати термін гестації.

Дев'ятий розділ присвячений новітній тактиці ведення вагітних в залежності від ступеня важкості та форми СЗРП. Дисертант приводить розроблений ним новий комплексний, патогенетично обґрунтований, диференційований підхід до ведення вагітних з СЗРП, що дозволяє пролонгувати вагітність на 2-4 тижні і покращити перинатальні результати.

У обговоренні отриманих результатів автор наводить порівняльний аналіз отриманих результатів досліджень та літературних даних, а також пропонує нову концепцію патогенезу розвитку симетричної та асиметричної форм СЗРП, диференційовані схеми лікування цієї патології.

Все вищевикладене дало змогу автору рекомендувати запропонований ним новий підхід щодо профілактики СЗРП для впровадження в клінічну практику.

Робота викладена літературною мовою, ілюстрована фотографіями, таблицями, діаграмами, малюнками, схемами. Висновки і практичні рекомендації логічно впливають з результатів дослідження. Список використаної літератури оформлений згідно до бібліографічних вимог. Вміст автореферату повністю співпадає з основними положеннями дисертації.

Принципових зауважень до розділів дисертаційної роботи не виникло. Посилання на ілюстровані матеріали коректні. Стилiстичні та граматичні погрiшності поодинокі.

До недоліків дисертаційної роботи можна віднести занадто великий обсяг літератури, який складається з чотирьох підрозділів.

Однак це зауваження не знижує цінності дисертації і не потребує переробки.

Поряд з зауваженнями маю декілька запитань для дискусії:

1. Як Ви оцінювали ступень порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід при СЗРП?

2. Які концентрації антифосфоліпідних антитіл і антитіл до їх кофакторів в крові матері є прогностично несприятливими щодо розвитку СЗРП?

**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 повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому постановою Кабінету міністрів від 24 липня 2013р. № 567, які пред'являються до дисертаційних робіт на одержання наукового ступеня

доктора медичних наук за фахом 14.01.01 - акушерство та гінекологія,  
автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

**Офіційний опонент**

**Завідувач кафедри акушерства та гінекології  
Львівського національного медичного університета  
член-кореспондент НАМН України,  
доктор медичних наук, професор**

**Л.Б. МАРКІН**



Підпис

*Л.Б. Маркін*  
**ЗАСВІДЧУЮ  
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР  
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

