

ВІДГУК

офіційного рецензента

доктора медичних наук, професора

Савченка Сергія Євгенійовича

на дисертаційну роботу **Фролова Сергія Володимировича**

«Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика **Голяновський Олег Володимирович**.

Актуальність обраної теми дисертації

Проблема розладів сну в період гестації на сьогодні залишається однією з найбільш актуальних, проте недостатньо висвітлених у сучасному акушерстві. Хронічне недосипання та клінічна інсомнія у вагітних виступають тригерами десинхронозу циркадних ритмів. Це, у свою чергу, запускає каскад реакцій, що призводять до дефіциту мелатоніну та розвитку цілої низки асоційованих перинатальних ускладнень. Сучасні епідеміологічні дані свідчать про невинне зростання частоти сомнологічних порушень серед вагітних, що має прямий кореляційний зв'язок зі збільшенням випадків прееклампсії, передчасних пологів та внутрішньоутробного страждання плода.

Попри те, що соматичним змінам під час вагітності присвячено багато праць, тонкі патогенетичні механізми впливу мелатонінового статусу на ендокринну функцію плаценти залишаються багато в чому нез'ясованими. Крім того, у вітчизняній практиці бракує стандартизованих алгоритмів ведення таких пацієнток з акцентом на немедикаментозні підходи, такі як цифрова когнітивно-поведінкова терапія. Усе це беззаперечно підтверджує високу актуальність,

наукову та практичну значущість дисертаційного дослідження, виконаного Фроловим С.В.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Тема дисертаційної роботи Фролова С.В. узгоджується з науково-дослідними планами профільних кафедр та наукових установ у галузі охорони здоров'я, що реалізують комплексні програми з вивчення проблем ускладненого перебігу вагітності, удосконалення тактики ведення пологів та профілактики акушерських ускладнень.

Дисертаційна робота є фрагментом наукового-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології НУОЗУ імені П.Л. Шупика «Прогнозування, профілактика і терапія акушерсько-гінекологічної патології на основі впровадження інноваційних технологій» (№ держреєстрації 0122U002407). Аспірант є співвиконавцем зазначеної НДР.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертація побудована за класичним принципом і включає анотацію, вступ, огляд літературних джерел, розділ з деталізацією матеріалів і методів, чотири розділи власних клінічних досліджень, розділ аналізу та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, перелік використаної літератури та додатки. Загальний обсяг становить 161 сторінку друкованого тексту. Матеріал подано послідовно, логічно, з дотриманням принципів доказової медицини та норм академічної доброчесності. Для наочності використано 22 таблиці. Бібліографія охоплює 229 джерел, серед яких переважають сучасні іноземні публікації. Дисертація написана державною мовою у формі рукопису, її оформлення повністю відповідає нормам наказу МОН України №40 від 12.02.2017 р.

Перший розділ містить вичерпний огляд літератури щодо впливу інсомнії на перебіг гестаційного процесу. Здобувачем детально проаналізовано світові дані про частоту розладів сну у вагітних, механізми порушення циркадних

ритмів та роль мелатоніну у функціонуванні фетоплацентарної системи. Це дозволило автору чітко сформулювати невирішені питання та мету власної роботи.

У другому розділі наведено клініко-статистичну характеристику обстежених жінок і описано методологічну базу. Дослідження охопило ретроспективну (n=430) та проспективну (n=82) групи. Дисертант чітко описав критерії відбору пацієнток та логіку їхнього поділу на відповідні підгрупи. Доцільним та обґрунтованим є використання міжнародних сомнологічних опитувальників (PSQI-P, ISI) у поєднанні з сучасними методами лабораторної діагностики (визначення 6-сульфатоксимелатоніну, прогестерону, плацентарного лактогену).

Третій розділ фокусується на результатах власного спостереження за перебігом вагітності на тлі розладів сну. Автором переконливо доведено наявність прямого зв'язку між вираженістю інсомнії та ризиком виникнення прееклампсії або загрози передчасних пологів. Виявлено патогенетичний вплив мелатонінової недостатності на гемодинаміку в системі «мати-плацента-плід».

Четвертий розділ присвячений розробці та опису запропонованого комплексу профілактики і лікування. Детально розкрито механізм застосування цифрової когнітивно-поведінкової терапії (СВТ-І) як базового інструменту, що за потреби доповнюється медикаментозними засобами (мікронізований прогестерон, магній, Омега-3). Підхід є персоніфікованим та залежить від вихідних маркерів гормонального дисбалансу та важкості розладів сну.

П'ятий розділ синтезує та узагальнює отримані дані, обґрунтовуючи нову тактику ведення таких вагітних.

Шостий розділ доводить високу ефективність розробленого алгоритму: якість сну покращилася у 86,3% пацієнток основної групи, достовірно зменшився відсоток кесаревих розтинів, а також покращилися показники новонароджених за шкалою Апгар.

Розділ аналізу та узагальнення гармонійно підбиває підсумки роботи, зіставляючи власні знахідки з даними провідних світових дослідників. Висновки

повністю відображають поставлені завдання та є глибоко науково обґрунтованими.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 8 статей, усі в наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України віднесених до категорії «Б» з відповідного наукового напрямку, рекомендованих МОН України.

Основні положення дисертації були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» (м. Ужгород, 3-4 жовтня 2024 року), науково-практичній конференції «YOUNG SCIENCE 6.0» (для молодих вчених, 15 травня 2025 року), пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» (м. Ужгород, 2-3 жовтня 2025 року).

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Дисертантом отримано низку нових наукових даних, які комплексно вирішують важливе завдання сучасного акушерства — зниження перинатальної захворюваності шляхом ранньої діагностики та корекції сомнологічних розладів. Уперше в Україні:

- на базі масштабного проспективного аналізу доведено патогенетичний ланцюг: інсомнія → десинхроноз → дефіцит мелатоніну → плацентарна дисфункція, що є предиктором преєклампсії та передчасних пологів;
- встановлено, що зниження екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) у II-III триместрах значно корелює з падінням рівня прогестерону та

плацентарного лактогену, виступаючи раннім маркером плацентарної недостатності;

- науково обґрунтовано впровадження інструментів цифрової когнітивно-поведінкової терапії (CBT-I) в акушерську практику для відновлення циркадних ритмів без застосування снодійних препаратів;
- доведено клінічну дієвість диференційованого алгоритму, що комбінує CBT-I та таргетовану фармакотерапію, що дозволяє суттєво покращити акушерські та неонатальні наслідки.

Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, зваженими та ґрунтуються на сучасних принципах доказової медицини. Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі Фролова С.В., є обґрунтованими, базуються на достатньому обсязі власних клінічних досліджень і підтверджені адекватним медико-статистичним аналізом, виконаним із застосуванням сучасного програмного забезпечення. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні з дотриманням принципів доказової медицини, а отримані результати є достовірними, відтворюваними та можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають із результатів дослідження та повністю розкривають поставлені завдання.

Практичне значення отриманих результатів.

Наукові здобутки дисертаційної роботи мають безпосереднє прикладне значення для щоденної роботи лікарів-акушерів-гінекологів, оскільки пропонують готові інструменти для оптимізації ведення вагітності у жінок із порушеннями сну.

- 1. Оптимізація скринінгу та ранньої діагностики.** Автором переконливо доведена необхідність запровадження в рутинну акушерську практику раннього сомнологічного скринінгу з використанням адаптованих шкал (PSQI-P та ISI). Практична цінність цього підходу полягає у можливості ще на доклінічному етапі виділяти вагітних групи високого ризику щодо розвитку перинатальних ускладнень. Запропоновано чіткий алгоритм об'єктивізації стану пацієнток шляхом моніторингу рівнів 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) у сечі, сироваткового прогестерону та плацентарного лактогену в комплексі з доплерометричним дослідженням фетоплацентарного кровообігу. Це дає в руки практичного лікаря надійний маркерний інструмент для своєчасного прогнозування загрози передчасних пологів, преєклампсії та плацентарної дисфункції.
- 2. Впровадження безпечних немедикаментозних стратегій.** Важливим практичним здобутком роботи є розробка диференційованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів, у якому пріоритет надається немедикаментозним підходам, зокрема цифровій когнітивно-поведінковій терапії (СВТ-І). Впровадження цього інструменту дозволяє безпечно для плода відновлювати циркадні ритми та покращувати якість сну вагітної, уникаючи необґрунтованого призначення седативних препаратів.
- 3. Патогенетична фармакологічна підтримка.** Для пацієнток із вираженою інсомнією та лабораторно підтвердженим гормональним дисбалансом дисертантом обґрунтовано схему таргетованої фармакотерапії (включення мікронізованого прогестерону, препаратів магнію та Омега-3 поліненасичених жирних кислот). Клінічна апробація

цього комплексу довела його здатність не лише нормалізувати сомнологічний статус, але й суттєво знижувати ризики дистресу плода, зменшувати відсоток оперативного розродження (кесаревого розтину) та достовірно покращувати стан новонароджених за оцінками шкали Апгар.

4. **Інтеграція в систему охорони здоров'я.** Доведена висока клінічна ефективність та економічна доцільність розроблених алгоритмів дозволяє рекомендувати їх для широкого використання на всіх рівнях надання акушерської допомоги: від жіночих консультацій до спеціалізованих перинатальних центрів. Практична цінність роботи підтверджується актом впровадження її результатів у лікувально-діагностичний процес КНП «Київський обласний перинатальний центр». Крім того, напрацьовані дисертантом матеріали є цінними для навчального процесу і можуть бути використані при підготовці лікарів-інтернів та на курсах тематичного удосконалення лікарів за фахом «Акушерство і гінекологія».

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації.

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. Деякі таблиці, що ілюструють бальну оцінку за шкалами PSQI-P, ISI та динаміку гормонів (6-COM, ПЛ), є дещо перевантаженими масивом цифр. Для кращого візуального сприйняття було б доречно подати частину цих даних у вигляді графіків або узагальнити в тексті.

2. У тексті дисертації трапляються окремі стилістичні та пунктуаційні огріхи, що не впливають на суть роботи і можуть бути легко виправлені на етапі підготовки до захисту.

Ці зауваження мають рекомендаційний характер і жодним чином не применшують вагомості отриманих результатів. Зазначені зауваження та побажання не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значущості і не ставлять під сумнів обґрунтованість отриманих результатів та сформульованих висновків.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Чим був зумовлений вибір саме 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) як ключового біомаркера для оцінки сомнологічного статусу, і чи спостерігали Ви пряму кореляцію між його концентрацією та ступенем вираженості плацентарної дисфункції за даними доплерометрії?
2. Чи відрізнялася ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у вагітних залежно від триместру, в якому було вперше верифіковано порушення сну?

Висновок

Дисертаційна робота Фролова Сергія Володимировича на тему «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є глибокою, комплексною та логічно завершеною науково-дослідною працею. Робота виконана дисертантом повністю самостійно на високому методологічному рівні з дотриманням актуальних вимог доказової медицини та принципів біоетики. Представлене дослідження відзначається значною науковою новизною, оскільки пропонує принципово новий погляд на патогенез ускладнень гестації через призму сомнологічного десинхронозу, а також має вагоме теоретичне та беззаперечне практичне значення для подальшого розвитку акушерської науки.

У представленій роботі успішно вирішено надзвичайно актуальну науково-практичну проблему сучасного акушерства та гінекології, яка полягає в оптимізації тактики ведення вагітності та планування розродження у жінок із порушеннями сну задля мінімізації ризиків акушерських і перинатальних ускладнень. Отримані автором результати базуються на потужному фундаменті власних клінічних спостережень, що охоплюють репрезентативний обсяг вибірки (ретроспективна група склала 430 пацієток, проспективна — 82). Висока достовірність та надійність сформульованих положень підкріплюється застосуванням сучасних високотехнологічних лабораторних та інструментальних методів (оцінка рівнів 6-сульфатоксимелатоніну, прогестерону, плацентарного лактогену, доплерометрія), валідованих міжнародних шкал (PSQI-P, ISI), а також коректним використанням сучасного програмного забезпечення для глибокого медико-статистичного аналізу.

Наукова новизна виконаного дослідження полягає у фундаментальному обґрунтуванні персоналізованого та диференційованого підходу до ведення вагітності і розродження у жінок із розладами сну, який базується на чіткому врахуванні важкості клінічної інсомнії, глибини дезорганізації циркадних ритмів, стану фетоплацентарного комплексу та індивідуального акушерського ризику. Практичне значення роботи переконливо підтверджується розробкою дієвого алгоритму, що ефективно комбінує немедикаментозні цифрові інструменти (CBT-I) та цільову фармакологічну підтримку. Цінність отриманих результатів доведена їх успішним впровадженням у лікувальну практику КНП «Київський обласний перинатальний центр», що сприяло зниженню частоти оперативного розродження та покращенню стану новонароджених за шкалою Апгар. Крім того, напрацьовані матеріали мають значний потенціал для широкого впровадження у клінічну практику акушерсько-гінекологічних стаціонарів усіх рівнів та для інтеграції в навчальний процес закладів вищої медичної та післядипломної освіти.

рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота за змістом, обсягом, структурою та науковим рівнем відповідає вимогам чинних нормативних документів, що регламентують підготовку та захист дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження відповідного наукового ступеня.

Офіційний рецензент:

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри
репродуктивної та пренатальної медицини
НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Savchenko S. E.
Савченко С. Є.
ЗАСВІДЧУЮ
« 20 » 20 20