

## ВІДГУК

офіційної опонентки, професорки кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця, докторки медичних наук Диндар Олени Анатоліївни на дисертаційну роботу аспірантки Рубінштейн Анни Мойсеївни «Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після допоміжних репродуктивних технологій», поданої до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.106 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

### 1. Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумнівів. Кількість пологів, зокрема перших, у пізньому репродуктивному віці не тільки збільшилась за останні десятиліття, а і очікувано буде продовжувати зростати. Вагома частка жінок віком 35 років та старше потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій для втілення репродуктивних планів. Вагітність у пізньому репродуктивному віці, отримана внаслідок застосування ДРТ, зумовлює вищий ризик виникнення материнських ускладнень, перинатальної морбідності та летальності, в той же час питання тактики ведення таких пацієнток не повністю вирішені. Порівняння особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у пізньому репродуктивному віці на тлі ДРТ та за спонтанного зачаття допоможе пролити світло на фактори, які впливають на розвиток важких акушерських та перинатальних ускладнень, що дозволить розробити ефективні механізми їх профілактики.

Алгоритми обстеження вагітних та породіль, що сьогодні використовуються в практичній медицині мають певні прогалини, особливо відчутні в групі високого акушерського ризику. Динамічне визначення рівнів феритину у відповідні терміни гестації та післяпологового періоду досі не стало рутинним методом обстеження. Таким чином, пропускається вагома частина

пацієнток з латентним дефіцитом заліза, діагностика відтермінується до клінічного рівня гестаційної анемії, ризики акушерських та перинатальних ускладнень, обумовлених цією патологією підвищуються.

Вік, наявні соматичні та гінекологічні патології, часто тривала історія безпліддя і неодноразовий досвід проходження циклів ДРТ, тривога за перебіг вагітності та стан здоров'я дитини, страх пологів і велика кількість інших факторів обумовлюють високий ризик розвитку тривожних та депресивних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку, які мають вагітність отриману внаслідок застосування ДРТ. Для введення в повсякденну клінічну практику динамічних скринінгів психологічного стану у таких пацієнток доцільною є розробка певного універсального алгоритму досліджень, які не займають багато часу та дають об'єктивні дані. Це дозволить ефективно виявити ментальні порушення на початковому доклінічному етапі та вчасно надати потрібну психологічну допомогу.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація Рубінштейн А.М. «Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після допоміжних репродуктивних технологій» виконана згідно з планом підготовки науково-педагогічних працівників під час навчання в заочній аспірантурі на кафедрі Акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (№ державної реєстрації 01112U002357). Здобувачка є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

## **3. Новизна досліджень та одержаних результатів**

Дисертанткою виявлено тенденцію до запізнених пологів серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, отриманою внаслідок ДРТ, що обумовило значно вищу вірогідність індукованих пологів. Встановлено, що індукція пологів у поєднанні з ДРТ та віковим фактором призводять до

підвищення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Авторкою показано, що причиною високої частоти гестаційних та післяпологових анемій є вчасно недіагностований та нескорегований дефіцит заліза. Статистично доведено однаково високу вірогідність виникнення цього патологічного стану у вагітних пізнього репродуктивного віку незалежно від методу зачаття. У роботі обґрунтована доцільність та безпечність тривалого застосування препаратів заліза у відповідних до його дефіциту дозах з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані дисертанткою дані дозволили зробити висновок про негативний вплив проведення протоколу ДРТ на рівень перинатальної тривожності та якості сну. У роботі встановлено та патогенетично обґрунтовано взаємозв'язок між високою тривожністю, інсомнією та постнатальною депресією. Доведена ефективність динамічних психологічних скринінгів та консультувань відносно зниження частки пацієнток з високим та помірним ризиком розвитку депресивних ускладнень.

Дисертанткою показано, що поєднання пізнього репродуктивного віку та застосування ДРТ підвищує вірогідність розвитку післяпологових кровотеч та доводить доцільність рутинного проведення посиленої профілактики геморагічних ускладнень із застосуванням препаратів карбетоцину та транексамової кислоти одразу після перетину пуповини.

Заслуговує на увагу запропонований дисертанткою алгоритм розродження пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю, отриманою після застосування ДРТ. Вперше запропоновано оригінальний підхід до вибору тактики ведення пологів у даного контингенту жінок, в основу якого покладено: відмова від індукції пологів на користь планового кесарева розтину (у разі відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності в терміні 40-41 тиждень гестації), постійний інтрапарціальний КТГ-моніторинг під час вагінальних пологів та посилена профілактика післяпологової кровотечі. У ході дисертаційного дослідження доведена ефективність сформованого алгоритму по відношенню до зниження частоти ургентних кесаревих розтинів, зменшення об'єму перипартальної крововтрати, покращення перинатальних результатів.

Відповідно до експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, останнього не виявлено.

#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження**

Результати дисертаційної роботи аспірантки поглибили розуміння впливу ДРТ зачаття на перебіг перинатального періоду у жінок пізнього репродуктивного віку. З'ясовані взаємозв'язки між рівнями перинатальної тривожності, якістю сну та частотою акушерських ускладнень.

Доведено, що комбінація пізнього репродуктивного віку та ДРТ сприяє підвищенню вірогідності індукованих пологів, патологічних пологів, кесарева розтину та післяпологових кровотеч. Окремий аналіз підгрупи індукованих пологів показав, що індукція пологів асоціюється з вищою частотою перинатальних ускладнень.

Продемонстрована можливість зниження частоти ургентного оперативного розродження та первинної реанімації новонароджених шляхом відмови від індукції пологів у разі пролонгування вагітності. Показано, що профілактика геморагічних ускладнень дозволяє достовірно знизити об'єми крововтрати під час пологів *per vias naturalis* та операції кесарева розтину.

Основні результати дослідження застосовуються при навчанні курсантів на кафедрі Акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження**

Основні наукові положення дисертації можуть бути використані в клінічній практиці.

Запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що спрямовані на зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, може бути впроваджений на амбулаторному та стаціонарному етапі в родопомічних закладах.

У роботі обґрунтовано необхідність динамічної оцінки психологічного стану вагітних та роділь пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою внаслідок застосування ДРТ.

Доведено доцільність рутинного моніторингу рівня феритину протягом

вагітності та післяпологового періоду і тривалого профілактичного застосування препаратів заліза з метою профілактики гестаційної та післяпологового анемії.

Розроблений авторкою алгоритм розродження пацієнток пізнього репродуктивного віку внаслідок застосування ДРТ надав можливість знизити частоту ургентних кесаревих розтинів, зменшити кількість немовлят з проявами асфіксії при народженні, а також достовірно зменшити об'єм перипартальної крововтрати.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику акушерських відділень КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», ТОВ «Пологовий будинок Лелека», КНП «Волинське територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства Волинської обласної ради», КНП «Вишгородська ЦРЛ».

#### **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Висновки, зроблені дисертанткою за результатами проведених досліджень, базуються на ретроспективному аналізі 201 історії пологів та даних динамічних обстежень 150 пацієнток віком 35-45 років, які народжували вперше. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки.

Дисертанткою застосовано сучасні інформативні методи обстеження: сонографія, доплерометрія, комп'ютеризована кардіотокографія; біохімічні та загальноклінічні дослідження. Залучення цифрових технологій при аналізі показників стану плода, зокрема використання критеріїв Доуза-Редмана і показника короткотривалої варіабельності для оцінки серцебиття плода, а також рекомендованих Міжнародним Товариством Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (ISUOG) пренатального он-лайн калькулятора Фонду Медицини Плода (Fetal Medicine Foundation) і калькулятора Gratacos'a (Fetal Medicine Barcelona) для оцінки показників фетометрії та доплерометрії фетоплацентарного комплексу, дозволило максимально збільшити точність та достовірність проведення аналізу та надання оцінки.

Порівняння показників крововтрати, отриманих гравіметричним та

розрахунковим методами дало змогу максимально об'єктивно визначити об'єм крововтрати та уникнути похибок, пов'язаних зі змішуванням з кров'ю навколоплідних вод та інших біологічних рідин або проявами латентного залізодефіциту.

У роботі авторка використала сучасні, схвалені на міжнародному рівні, психологічні опитувальники: шкалу реактивної і особистісної тривожності Спілбергера (STAI), Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI), Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (EPDS).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням адекватних та різноманітних статистичних методів.

## **7. Загальна характеристика змісту і структури дисертації**

Дисертаційна робота побудована в традиційному для клінічних робіт стилі. Матеріал викладений на 214 аркушах комп'ютерного тексту, з них 160 сторінок основного тексту. Дисертація складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури за темою дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 339 джерел (102 кирилицею, 237 латиною), переважно за останні п'ять років, та чотирьох додатків. Роботу ілюстровано 14 рисунками та 19 таблицями.

Дисертація розпочинається з анотації українською та англійською мовами.

У вступі, відповідно до рекомендацій ДАК, авторка послідовно розкриває актуальність обраної теми дослідження, його мету і завдання. Продемонстровано зв'язок дисертаційного дослідження з науково-дослідною роботою кафедри Акушерства і гінекології №1 НУОЗ У імені П.Л. Шупика. Представлено мету, завдання, об'єкт, предмет та використані методи дослідження. Викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Вказано публікації за темою роботи, апробацію матеріалів дисертації та персональний внесок здобувача.

У розділі 1 – «Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду в залежності від віку пацієнток та способу зачаття» (аналітичний огляд літератури), детально висвітлено питання епідеміології та етіопатогенезу

безпліддя у жінок пізнього репродуктивного віку. Авторка акцентує увагу на підвищеному ризику виникнення акушерських та перинатальних ускладнень на тлі ДРТ, а також особливостях перебігу перинатального періоду у жінок старше 35 років. Проведено критичний аналіз існуючих публікацій стосовно впливу недостатності заліза на перебіг вагітності та розвиток плода. Надано вичерпну інформацію відносно досліджень, присвячених впливу психологічного стану вагітних, роділь та породіль на перебіг перинатального періоду.

Підсумовуючи результати аналізу публікацій за темою дослідження, дисертантка вказує на те, що не всі питання перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ вирішені, не висвітлено основні напрями профілактики перипартальних ускладнень, остаточно не з'ясовано роль високої перинатальної тривожності у розвитку акушерських ускладнень. Також недостатньо вивчена доцільність рутинного контролю рівнів феритину, як маркера дефіциту заліза.

У цілому розділ написано добре, матеріал викладено послідовно у доступній формі. Представлений розділ зауважень не містить.

Розділ 2 – «Дизайн, матеріали та методи дослідження», складається з восьми підрозділів. У першому наведена загальна характеристика етапів та груп дослідження. Другий підрозділ містить докладний опис створеного клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ. У наступних п'яти підрозділах детально висвітлені використані клінічні, лабораторні, інструментальні та психологічні методи обстеження пацієнток. У восьмому підрозділі наведено перелік статистичних методів з обґрунтуванням їх використання. Розділ ілюстровано рисунками та таблицями.

Розділ 3 – «Порівняльна характеристика перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ та спонтанним зачаттям», складається з п'яти підрозділів. У першому підрозділі наведена анамнестична характеристика груп дослідження. Результати продемонстрували відсутність достовірної різниці між частою та структурою

соматичних захворювань. Проте пацієнтки пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ достовірно частіше мали СПКЯ, ендометріоз, запальні захворювання органів малого тазу, гіперпластичні процеси ендометрію та ектопічні вагітності.

Другий підрозділ присвячено порівняльному аналізу перебігу вагітності у пізньому репродуктивному віці за різних видів зачаття. Виявлено, що 35% вагітних пізнього репродуктивного віку незалежно від способу зачаття страждають на гестаційну анемію, що спонукало авторку роботи шукати механізми профілактики представленого патологічного стану. Більше 41% жінок віком 35-45 років після застосування ДРТ протягом вагітності отримували терапію з приводу загрози передчасних пологів. Поєднання вікового фактору та ДРТ підвищувало частоту синдрому затримки росту плода.

У третьому підрозділі висвітлені особливості перебігу пологів в групах спостереження. Показано, що поєднання вікового фактору та ДРТ зменшує вірогідність фізіологічних пологів у 3 рази та збільшує ймовірність оперативного розродження шляхом кесарева розтину у 2,4 рази. Частота індукованих пологів на тлі ДРТ також підвищується у 2,1 рази, що в свою чергу призводить до зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Виявлено, що у роділь з вагітністю отриманою внаслідок застосування ДРТ показники перипартальної крововтрати були достовірно вищими, в зв'язку з чим дисертантка приходить до висновку щодо необхідності запровадження профілактики геморагічних ускладнень препаратами карбетоцину та транексамової кислоти для даного контингенту роділь.

У четвертому підрозділі основну увагу звертають на себе висока частота проявів післяпологової анемії та наявність випадків анемії важкого ступеня, що потребували проведення гемотрансфузії. Отримані результати підкреслюють високу актуальність питання вчасного виявлення та корекції дефіциту заліза і призначення тривалої терапії препаратами заліза до стабілізації не тільки рівнів феритину, але й гемоглобіну.

Також показано, що високі рівні перинатальної тривожності корелюють з частотою загрози передчасних пологів та патологічним перебігом пологів. Таким

чином, вчасна діагностика та корекція психологічного стану виступає етіопатогенетично обґрунтованим методом профілактики тривожних та депресивних порушень, і як наслідок - акушерських ускладнень.

У п'ятому підрозділі відображено особливості інтра- та раннього неонатального періоду немовлят, народжених матерями пізнього репродуктивного віку. Показано, що індукція пологів, у жінок із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, підвищувала необхідність доношених новонароджених у первинній реанімації, отриманні фото- та медикаментозної терапії з приводу неонатальної жовтяниці. Відповідно, тривалість сумісного перебування в стаціонарі породіль з доношеними новонародженими була достовірно більшою.

Підрозділи написані добре, принципових зауважень немає. Наприкінці розділу наведено обґрунтовані узагальнюючі висновки.

У четвертому розділі авторкою проведена оцінка ефективності клінічної компоненти сформованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів та доведено, що дана тактика ведення жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, отриманою внаслідок застосування ДРТ дозволяє достовірно зменшити об'єм перипартальної крововтрати, знизити частоту ургентних кесаревих розтинів та проявів помірної асфіксії при народженні, а також гестаційної та післяпологової анемії.

Зроблені в кінці розділу висновки повністю підтверджуються отриманими результатами.

Розділ 5 «Оцінка ефективності психологічної компоненти клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ» представлено результатами досліджень реактивної та особистісної тривожності у респонденток в різні терміни вагітності та післяпологового періоду.

Доведено, що незважаючи на типові для всіх вагітних прояви диссомнії, впровадження заходів превентивної психологічної підтримки дозволило покращити якість сну і знизити частоту проявів важкої інсомнії. Виявлено, що

стабілізація режиму сну та відпочинку, використання медитаційних технік концентрації та релаксації разом з вправами когнітивно-поведінкової терапії є ефективним методом профілактики післяпологових депресивних розладів.

Розділ написаний літературною мовою, особливих зауважень немає.

У шостому розділі проведено аналіз та узагальнено результати дослідження.

Дисертанткою сформульовані шість чітких, конкретних, обґрунтованих та достовірно підтверджених висновків. Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті та завданням дослідження.

Дисертанткою сформульовано п'ять конкретних практичних рекомендацій по веденню вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою шляхом застосування ДРТ.

Чотири додатки включають використані шкали та перелік впроваджень в практичну діяльність.

#### **8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи аспірантка Рубінштейн Анна Мойсеївна опублікувала 6 наукових праць, одна з них – в періодичному виданні, що індексується Scopus, одна – в періодичному виданні країн Євросоюзу, 3 статті – у фахових наукових виданнях України, 1 тези – у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

#### **9. Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення**

Дисертаційна робота містить незначні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та лексичні помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення отримані в дисертаційній роботі.

#### **10. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:**

1. Чи відрізнялась частота та важкість післяпологових кровотеч в залежності від способу зачаття?

2. Якій групі вагітних пізнього репродуктивного віку зі спонтанним зачаттям Ви можете рекомендувати запровадження профілактики геморагічних

ускладнень?

3. Яка кількість респонденток потребувала допомоги психотерапевта або психіатра та яка була обрана тактика для даного контингенту породіль?

#### **11. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці**

Положення та результати роботи, отримані дисертанткою, рекомендуються до впровадження у клінічну практику. Запропонований клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ рекомендується для використання в практиці акушерських відділень.

Методики є доступними та економічними для застосування в акушерських стаціонарах будь-якого рівня та жіночих консультаціях.

Результати дисертаційної роботи можуть бути використані в педагогічній практиці закладів удосконалення лікарів.

#### **12. Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Висновок: дисертаційна робота Рубінштейн Анни Мойсеївни «Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після допоміжних репродуктивних технологій», що подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – охорона здоров'я, 222 – медицина, та виконана при науковому керівництві д. мед. н., професора Голяновського Олега Володимировича, є завершеною кваліфікованою та виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам, пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації,

які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії, затвердженням Наказом МОН України від 19.08.2015 р. № 40. Дисертантка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина" за вирішення актуального завдання клінічного акушерства – оптимізації тактики ведення перинатального періоду у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, шляхом вчасного виявлення та корекції латентного дефіциту заліза, профілактики перипартальних геморагічних ускладнень та динамічного контролю психологічного стану пацієнток.

Офіційний опонент:

Професорка кафедри

акушерства і гінекології №3

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

докторка медичних наук, професорка

О.А. Диндар

