

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора **Лакатоша Володимира Павловича**
на дисертаційну роботу

Фастовець Олександри Петрівни

«Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією
(COVID-19)»,

поданої в разову спеціалізовану раду

при Національному університеті охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика МОЗ України

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 Воробей
Людмила Ігнатівна

Актуальність обраної теми дисертації

Відстеження поточної еволюції SARS-CoV-2 та його впливу на організм людини залишається актуальним, оскільки вірус SARS-CoV-2 зазнав суттєвої еволюції, що призвело до появи нових штамів та їх мутацій. Вагітні жінки завжди мали підвищений ризик тяжкої материнської та неонатальної захворюваності та смертності від подібних вірусних захворювань. Відомо, що для вагітних з коронавірусною інфекцією характерні суттєві клініко-лабораторні порушення, які мають вагомий вплив на систему «мати-плацента-плід» з виникненням гестаційних та перинатальних ускладнень. Важливим внеском у науковий прогрес даної теми є поетапне та глибоке вивчення механізмів, що призводять до такого ускладнення, як дистрес плода у вагітних з COVID-19, який є надзвичайно актуальною проблемою в акушерстві. Його актуальність підкреслюється необхідністю своєчасного виявлення та втручання для запобігання незворотним наслідкам для фізичного та психічного здоров'я дитини, що робить ранню діагностику та правильне ведення вагітності, ускладненою SARS-CoV-2, пріоритетом.

Незважаючи на великий досвід ведення вагітності при різних пандеміях, удосконалення стандартів надання медичної допомоги вагітним з гострими респіраторними вірусними захворюваннями прогнозування та профілактика перинатальних та неонатальних ускладнень залишається проблематичним. На сьогоднішній день COVID-19 залишається практично неконтрольованою інфекцією, що і обумовлює актуальність даної теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, наведені в дисертаційній роботі, є фрагментом комплексної НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій» (№ державної реєстрації 0121U100447), що виконувалась відповідно до плану НДР кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Новизна досліджень та одержаних результатів

Дисертанткою вперше встановлено частоту дистресу плода у пацієнток, хворих на COVID-19, яка склала 19,0 %, ускладнення розвивається на тлі плацентарної дисфункції у 52,0 % цих жінок.

Оновлено уявлення про патогенез дистресу плода при COVID-19 у матері, який має генетико-епігенетичну обумовленість (носійство варіанту 4a поліморфізму 4b/4a VNTR гена eNOS та мутантного алелю G поліморфізму гену ESR1 A351G, гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1), сполучається з соматичною патологією (серцево-судинна патологія, ожиріння), тяжкістю перебігу та необхідністю в кисневій підтримці та лабораторними показниками, які вказують на високий рівень запалення, пошкодження ендотелію та ризик тромбоутворення.

Вперше показано, що морфологічним субстратом розвитку дистресу плода при COVID-19 у матері є плацентарна недостатність, обумовлена

судинними (наявність зон ішемії та інфарктів, крововиливи та тромбоутворення, при імуногістохімічному дослідженні - виражена експресія до фактору фон Віллебранда), запальними (набряки, васкуліти, інтервіллозит, амніоніт) та імунними (позитивна імуногістохімічна реакція зі збільшенням абсолютної кількості CD68+-клітин та Т-лімфоцитів - CD3) порушеннями в плаценті під впливом вірусу SARS-Cov-2 (вогнищева виражена експресія ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин зі зниженим коефіцієнтом яскравості).

Представлено новий алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у вагітної, який на основі аналізу найбільш інформативних 12 показників (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні дані) дозволяє стратифікувати ризик дистресу плода: високий, помірний, низький. Чутливість алгоритму 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

Удосконалено схему ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка включає оцінку ризику дистресу плода і стратифікований за ступенем ризику комплекс заходів спостереження та лікування, що дозволяє знизити частоту дистресу плода у 4,5 рази.

Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретично доведено доцільність раннього прогнозування та профілактики дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією. Визначено та теоретично обґрунтовано значимість окремих материнських, гестаційних та інфекційних чинників у розвитку фетального дистресу плода. Отримані теоретичні положення розширюють наукову базу сучасного акушерства, перинатології та неонатології.

Практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне значення для акушерсько-гінекологічної практики та перинатології. На підставі

отриманих даних науково обґрунтовано та впроваджено комплекс заходів з профілактики дистресу плода у вагітних із коронавірусною інфекцією, що дозволяє підвищити ефективність антенатального спостереження та знизити частоту перинатальних ускладнень.

Запропонований алгоритм ведення вагітних із COVID-19 із урахуванням клінічних, лабораторних та інструментальних показників стану фетоплацентарного комплексу сприяє ранньому виявленню групи високого ризику розвитку дистресу плода та своєчасному проведенню профілактичних і лікувальних заходів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертація виконана на базі кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом д.м.н., проф. Воробей Л.І., клінічна база – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»).

Для досягнення встановленої мети та виконання визначених задач дослідження розроблено програму (дизайн) дослідження з 3 етапів. Завершенням кожного етапу було узагальнення отриманих результатів, підготовка наукових публікацій, оприлюднення результатів на наукових форумах.

Першим етапом дослідження був ретроспективний аналіз випадків COVID-19 при вагітності для визначення характеру перебігу коронавірусної інфекції у вагітних, ускладнень вагітності, зокрема частоти дистресу плода. Ведення пацієнток здійснювали згідно нормативних документів МОЗ України.

На 2-му етапі дослідження комплексно обстежено 250 вагітних жінок з COVID-19: основна група 2 (ОГ2) 50 пацієнток, у яких було діагностовано дистрес плода, і група порівняння (ГП2) - 100 жінок без ускладнення вагітності дистресом плода.

Заключним третім етапом дослідження була розробка комплексу профілактики дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica for Windows» версії 10.0, Stat Soft Inc (США). За умови нормальності розподілу кількісні показники у досліджуваних групах виражали як середнє арифметичне ($M \pm m$). Перевірку на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкса. Достовірну різницю отриманих показників у групах при нормальному розподілі оцінювали параметричним методом з використанням критерію Стюдента. При нерівномірному розподілі застосовували U-критерій Манна-Уїтні. Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовами і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація викладена на 188 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел, який включає 203 посилання і займає 25 сторінок. Робота ілюстрована 31 таблицею, 22 рисунками, які займають 9 сторінок.

У вступі пояснено актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету та завдання дослідження відповідно до предмету та об'єкту дослідження, відображено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів

дисертаційного дослідження та вагомий особистий внесок здобувача, публікації.

Авторкою представлено сучасний, методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм даного розділу є достатнім, текст структурований, легкий на сприйняття. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи досліджень» – представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів та методи дослідження. Розділ містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений особливостям перебігу COVID-19 при вагітності та його впливу на виникнення дистресу плода. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності та завершується резюме.

Четвертий розділ містить результати дослідження стану материнсько-плацентарно-плодового комплексу жінок, які хворіли на COVID-19 при вагітності. Наведено дані рівнів плацентарних гормонів, інструментальних показників доплерометрії та КТГ, патогістологічного та імуногістохімічного дослідження плаценти.

П'ятий розділ присвячений виявленню генетико-епігенетичних передумов дистресу плода при COVID-19 у матері.

Шостий розділ містить удосконалену двоетапну схему ведення вагітної з COVID-19, яка базується на оцінці ризиків та заходах профілактики дистресу плода.

Сьомий розділ чітко і змістовно описує аналіз і узагальнення результатів дослідження.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Дослідження відображено у достатній кількості інформативних таблиць та рисунків. У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, аспірантка коротко виклала основні отримані результати, подала їх аналіз та коментар.

Висновки, зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано чітко, послідовно та зрозуміло, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Які методи антенатального моніторингу є найбільш інформативними для раннього виявлення дистресу плода у вагітних з COVID-19
2. Які коротко- та дострокові наслідки дистресу плода у новонароджених від матерів з коронавірусною інфекцією?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема, 2 у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна – у виданні країн Євросоюзу.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів,

що виносяться на захист

Дисертаційна робота - самостійне наукове дослідження авторки, виконане під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Воробей Людмили Ігнатівни. За участі наукового керівника обрано напрям дослідження, сформульовано мету і завдання, обрані методи дослідження. Здобувачкою самостійно проведено ретроспективний аналіз 400 історій пологів пацієнток, які перенесли COVID-19 при вагітності (основна група ОГ1) у порівнянні зі 150 історіями пологів жінок (контрольна група КГ), у документації яких не відображено захворювання на COVID-19 або інші ГРВІ при вагітності.

Комплексно обстежено 250 вагітних жінок з COVID-19: основна група 2 (ОГ2) 50 пацієнток, у яких було діагностовано дистрес плода, і група порівняння (ГП2) - 100 жінок без ускладнення вагітності дистресом плода. Усі клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження провели авторкою особисто або за її безпосередньої участі. Дисертантка самостійно визначила фактори ризику, розробила алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у жінки, провела перевірку його точності. Дисертантка самостійно розробила комплекс лікувально-профілактичних та організаційних заходів для вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19) з метою профілактики дистресу плода, впровадила її в акушерську практику, провела перевірку ефективності. Статті, в яких відображені результати роботи написані у співавторстві з співробітниками кафедри, проте вклад здобувачки у їх написання і оформлення є найбільш вагомим. Загалом внесок авторки у виконання роботи є основним.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Фастовець Олександри Петрівни на тему «Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19)», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Фастовець О.П. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження доцільно впроваджувати в практичну діяльність закладів охорони здоров'я акушерсько-гінекологічного профілю, перинатальних центрів та відділень патології вагітності з метою зниження частоти дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Фастовець О.П. на тему «Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19)», відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Згідно актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Фастовець О.П. «Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19)» 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 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Фастовець О.П. повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

Професор кафедри
акушерства і гінекології № 1,
доктор медичних наук

Володимир ЛАКАТОШ

