ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора

Жабченко Ірини Анатоліївни

на дисертаційну роботу Тер-Тумасової Анни Григорівни

«ОСОБЛИВОСТІ МАТЕРИНСЬКОГО ТА ПЛОДОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ»,

подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду Національного медичного університету імені О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О Богомольця № 35-асп від 30.01.2026 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність обраної теми

Плацентарна дисфункція є однією з провідних проблем сучасної перинатології та акушерства, оскільки саме вона визначає перебіг вагітності, ріст і розвиток плода, а також рівень перинатальної захворюваності та смертності. Плацентарна дисфункція має поліетіологічний характер: ендогенні чинники (генетичні, інфекційні, ендокринні) порушують процеси плацентації та ангіогенезу, тоді як екзогенні (екстрагенітальні захворювання, акушерські ускладнення) призводять до вторинних порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу.

Клінічні прояви плацентарної дисфункції охоплюють широкий спектр — від хронічного дистресу плода до гострих станів, що безпосередньо загрожують життю матері та дитини. Вона є ключовим етіологічним чинником з атримки росту плода, яка асоціюється з високим рівнем перинатальної смертності, неврологічними та когнітивними порушеннями у дітей, а також довготривалими наслідками для їхнього здоров'я. За даними

ВООЗ, частота затримки росту плода коливається від 6,5 % у країнах Європи до понад 30% у країнах Центральної Азії; в Україні цей показник сягає 10–22% серед доношених і 18–22% серед недоношених новонароджених.

Важливим є те, що плацентарна дисфункція та затримка росту плода формують значний соціально-економічний тягар: вони зумовлюють інвалідизацію дітей, зниження їхнього інтелектуального потенціалу, підвищення ризику хронічних захворювань у дорослому віці. У цьому контексті пошук нових механізмів діагностики та профілактики плацентарної дисфункції має стратегічне значення для охорони репродуктивного здоров'я та демографічної безпеки держави.

Особливу актуальність дослідження набуває завдяки новим підходам до вивчення процесів фібринолізу, які відіграють ключову роль у підтриманні адекватного матково-плацентарного кровообігу. Порушення фібринолізу розглядається як один із провідних механізмів розвитку плацентарної дисфункції, що відкриває перспективи для створення нових прогностичних та профілактичних стратегій.

Таким чином, актуальність теми визначається високою поширеністю плацентарної дисфункції, її значним внеском у перинатальну смертність і захворюваність, довготривалими наслідками для здоров'я дітей та необхідністю розробки доступних і ефективних методів ранньої діагностики та профілактики.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконано в межах плану науково-дослідної роботи кафедри госпітального акушерства, гінекології та післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, відповідно до теми «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки з урахуванням медичних та соціальних наслідків» (0119U103879), затвердженої Вченою радою навчального закладу.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертацію побудовано за традиційним принципом, вона складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики груп дослідження та застосованих методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (містить 136 джерел латиною та кирилицею), 3 додатків. Дисертаційна робота представляє собою машинопис, викладений на 147 сторінках, відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Звертає на себе увагу доступний до сприйняття, логічний та послідовний стиль викладення матеріалів дисертації, грамотна українська мова, наявна довідка про повне дотримання вимог доброчесності. Дисертацію ілюстровано 15 таблицями та 6 рисунками, зміст яких містить отримані в процесі дослідження результати.

Дисертація містить розширені анотації державною та англійською мовами, список публікацій за результатами дослідження, вступ, де обґрунтовано актуальність обраної теми та вказано зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри. Дисертантом точно та методологічно грамотно сформульовано мету дослідження, для досягнення якої поставлено чіткі задачі. У вступі сформульовано наукову новизну дослідження та значення для практичної системи охорони здоров’я, окреслено особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об’єм і структура дисертації.

РОЗДІЛ 1 традиційно представлено оглядом сучасних публікацій щодо стану питання плацентарної дисфункції та затримки росту плода в Україні та світі. Розглянуто плацентарну дисфункцію як ключовий патогенетичний механізм розвитку затримки росту плода та інших гестаційних ускладнень. Розділ детально описує клінічні наслідки затримки росту плода: підвищений ризик перинатальної смертності, неонатальних ускладнень, відтермінованих неврологічних порушень (церебральний параліч, епілепсія, бронхолегенева

дисплазія), а також довготривалі наслідки у дорослому віці (артеріальна гіпертензія, діабет, дисліпідемія). Наведено статистику: частота затримки росту плода коливається від 6,5 % у Європі до понад 30 % у Центральній Азії; в Україні — 10–22 % серед доношених і 18–22 % серед недоношених новонароджених.

Окремо розглянуто морфологічні та візуальні ознаки ПД: фіброз і склероз ворсин хоріона, редукція капілярного дерева, відкладення фібрину, тромбози та інфаркти плаценти. Ці зміни обмежують газообмін і живлення плода. Візуальні методи (УЗД, МРТ) підтверджують зменшення площі та об’єму плаценти, її деформацію та потовщення.

У розділі також наведено сучасний погляд на патогенез плацентарної дисфункції — аномальний розвиток плаценти, дезадаптація до материнських стресорів, епігенетичні зміни. Підкреслюється роль ранніх етапів імплантації, низького кисневого тиску у першому триместрі як механізму захисту від оксидативного стресу, а також можливість формування «фетального програмування» ще до завершення плацентації.

Таким чином, розділ показує, що плацентарна дисфункція — це багатофакторний процес із морфологічними, функціональними та епігенетичними компонентами, який визначає перебіг вагітності, стан плода та його здоров’я у майбутньому. Вивчення цих механізмів є критично важливим для ранньої діагностики, профілактики та оптимізації тактики ведення вагітності.

РОЗДІЛ 2 містить детальну інформацію про дизайн дослідження - критерії включення пацієнток до дослідження, принципи поділу їх на групи. Детально описано всі використані методи дослідження. Так, клініко-статистичний метод охопив всіх потенційні соматичні та гінекологічні захворювання пацієнток. Ретельно описано методику виконання вивчення фібринолітичної системи матері та новонародженого, вивчення електролітного балансу. Наведено підходи до оцінки стану плода методами

допплерометрії та кардіотокографії. Важливою частиною розділу є детальний опис методів статистичного аналізу.

РОЗДІЛ 3 присвячено клініко-статистичному аналізу пацієнток із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. У ньому подано отримані дослідником дані стосовно:

- соматичного анамнезу: показано відмінності у віковій структурі, індексі маси тіла та поширеності соматичних захворювань. У І групі переважали жінки старшого віку (>35 років), з більш високим ІМТ та частішими серцево-судинними, нирковими, гематологічними й ендокринними порушеннями. У контрольній групі жінки були молодші, з нормальним ІМТ та значно нижчою частотою патології;
- психоемоційних розладів: тривожно-депресивні стани частіше зустрічалися у жінок із затримкою росту плода, особливо у І групі, що підкреслює роль психоемоційного фактора в перебігу вагітності;
- репродуктивного та гінекологічного анамнезу: у групах із плацентарною дисфункцією значно частіше реєструвалися мимовільні викидні, завмерлі вагітності, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, звичне невиношування та безпліддя. Часто застосовувалися допоміжні репродуктивні технології. У контрольній групі ці порушення були значно рідшими;
- перебігу вагітності: у жінок із плацентарною дисфункцією частіше спостерігалися загрозливий аборт, ретрохоріальні гематоми, гіпертензивні розлади, анемія та інші ускладнення;
- розподілу пацієнток на ранню та пізню форму затримки росту плода - у І групі переважала пізня ЗРП (59,7%), тоді як у ІІ групі — рання (78,4%), що свідчить про різні механізми розвитку плацентарної дисфункції та різний ступінь тяжкості гемодинамічних порушень.

Таким чином, розділ показує, що жінки із плацентарною дисфункцією мають більш несприятливий соматичний, репродуктивний та психоемоційний

фон, що зумовлює високий ризик ускладнень вагітності та розвитку затримки росту плода. Систематизація даних дозволила виділити ранні та пізні форми затримки росту плода, що має значення для прогнозування та вибору тактики ведення вагітності.

РОЗДІЛ 4 присвячено діагностиці плацентарної дисфункції, затримки росту плода та дистресу плода з використанням сучасних ультразвукових і кардіотокографічних методів. У І групі виявлено найбільш виражені порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу — підвищені показники пульсаційного індексу, індексу резистентності та співвідношення систола/діастола в маткових артеріях і артерії пуповини. Це свідчило про гемодинамічну декомпенсацію. У ІІ групі зміни були помірними, а у контрольній групі — фізіологічними. В І групі спостерігалася церебральна вазодилатація як прояв гемодинамічної декомпенсаці при гіпоксії. Церебро-плацентарне співвідношення було достовірно зниженим (1,08), що підтверджувало централізацію кровообігу плода. У І групі провідним методом діагностики було виявлення патологічного кровоплину, в ІІ групі – критичне зменшення короткострокової варіабельності при записі автоматизованої КТГ.

РОЗДІЛ 5 присвячено результатам лабораторних методів дослідження системи гемостазу та кислотно-лужного стану у вагітних із плацентарною дисфункцією та їхніх новонароджених. У жінок з затримкою росту плода спостерігалися підвищені рівні D-димеру та подовжений протромбіновий час (особливо у групі без терапії), що свідчить про активацію коагуляційної системи та ризик тромбоемболій. У групах із затримкою росту плода відзначалися прискорене формування та підвищена міцність тромбу, а також знижений рівень фібринолізу, що підтверджує гіперкоагуляційний профіль. У новонароджених із затримкою росту виявлено ознаки метаболічного ацидозу. У матерів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, ці зміни були менш

вираженими, що свідчить про часткову компенсацію гіпоксії. Розділ показує, що вагітні із плацентарною дисфункцією мають виражені порушення гемостазу та фібринолізу, а їхні новонароджені — ознаки гіпоксії та ацидозу, причому профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти знижує тяжкість цих змін.

РОЗДІЛ 6 описує стан новонароджених. В І групі більшість вагітностей завершилися у термінах, близьких до доношених, в ІІ групі значно частіше відбувалися передчасні пологи. Дистрес плода спостерігався у половини вагітних обох груп, але у ІІ групі він виникав раніше і частіше супроводжувався ацидозом. У новонароджених із затримкою росту відзначалися ознаки метаболічного ацидозу, більш виражені у ІІ групі. У новонароджених найчастіше реєструвалися субепендимальні крововиливи, респіраторний дистрес-синдром, некротичний ентероколіт.

Розділ показує, що профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти сприяє пролонгації вагітності, зменшує тяжкість дистресу плода, покращує адаптацію новонароджених та знижує частоту біологічної незрілості й тяжких неонатальних ускладнень.

РОЗДІЛ 7 узагальнює результати дослідження перебігу вагітності, стану новонароджених та неонатальних ускладнень у жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода, порівнює з даними інших авторів.

Дисертанткою використано 15 таблиць та 6 рисунків для структурованого викладення отриманих результатів. Наприкінці кожного розділу власних досліджень сформульовано проміжні висновки.

Висновки та практичні рекомендації, що ними дисертантка завершує та підсумовує роботу, є логічними, лаконічними та обґрунтованими. Вони цілком відповідають меті на сформульованим задачам дослідження, є підтвердженими використання сучасних методів статистичного аналізу.

Результати дисертаційного дослідження можуть обґрунтувати тактику ведення пацієнток з затримкою росту плода.

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

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 6 наукових праць, з яких 2 статті у виданнях категорії SCOPUS, 3 – у журналі категорії «Б», 1 тези в матеріалах науково-практичної конференції.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Вперше в Україні проведено комплексне вивчення взаємозв'язку між показниками кислотно-лужної рівноваги та фібринолізу у пацієнток із плацентарною дисфункцією та їхніх новонароджених. Це дозволило з нових позицій оцінити роль цих параметрів у формуванні затримки росту плода.

З нових позицій досліджено співвідношення фібринолітичної активності та кислотно-лужного стану у матері та дитини як єдиної системи «мати–плацента–плід».

З нової точку зору обґрунтовано вплив ацетилсаліцилової кислоти на процеси фібринолізу та коагуляції як одного з ключових механізмів розвитку плацентарної дисфункції. Обґрунтовано профілактичний вплив препарату на перебіг патології та ризик ускладнень.

Поєднання клінічних, допплерометричних, лабораторних та тромбоеластометричних даних дозволило створити більш цілісну картину патогенезу плацентарної дисфункції та її впливу на стан новонароджених.

Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Тер-Тумасової А.Г., є цілком обґрунтованими та заснованими на достатньому обсязі власних клінічних досліджень, підтверджуються використанням високочутливих релевантних методів статистичного аналізу.

Автором використано сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завданням. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із суворим дотриманням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень є достатньою для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними та такими, що можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення цього дослідження полягає у встановленні взаємозв’язків між показниками фібринолізу, кислотно-лужної рівноваги та станом новонароджених, що дозволяють своєчасно виявляти групи високого ризику розвитку затримки росту плода та дистресу. Це дає можливість індивідуалізувати спостереження та профілактику.

Отримані дані дають підґрунтя для корекції клінічних рішень щодо терміну та способу розродження. Зокрема, врахування показників гемостазу та кислотоно-лужної рівноваги допомагає обґрунтовано визначати момент кесаревого розтину при дистресі плода.

Доведено, що ацетилсаліцилова кислота позитивно впливає на процеси фібринолізу та знижує ризик тромбоемболічних ускладнень, сприяє пролонгації вагітності та покращує стан новонароджених. Це створює нове практичне підґрунтя для її використання у вагітних з високим ризиком затримки росту плода.

Використання отриманих результатів у клінічній практиці дозволяє знизити частоту передчасних пологів, дистресу плода, біологічної незрілості та тяжких неонатальних ускладнень.

Результати дисертаційного дослідження будуть використаними в навчальному процесі на кафедрі госпітального акушерства та гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я України.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення викладені у дисертаційному дослідженню належать дисертанту.

При роботі з дисертаційною роботою виникли деякі зауваження щодо стилістичних помилок та використання подекуди застарілої термінології, що загалом не вплинуло на наукову цінність отриманих результатів.

У ході наукової дискусії виникло декілька запитань:

1. Яким було співвідношення частоти ранніх та пізніх форм затримки росту плода?
2. У якому відсотку випадків зустрічалась поєднана соматична патологія в обстежуваних групах вагітних?
3. Чи супроводжувались затримка росту плода плацентарна дисфункція патологією амніону, і якщо так, то якою саме?

Висновок

Дисертаційна робота здобувача Тер-Тумасової Анни Григорівни «Особливості материнського та плодового фібринолізу при плацентарній дисфункції», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Здобувачу вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Тер-Тумасовою Анною Григорівною запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання – зниження перинатальних ускладнень у жінок з плацентарною дисфункцією шляхом вивчення особливостей фібринолізу новонароджених і оптимізація тактики ведення жінок з плацентарною дисфункцією.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлено в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертаційна робота Тер-Тумасової Анни Григорівни «Особливості материнського та плодового фібринолізу при плацентарній дисфункції», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Здобувач Тер-Тумасова Анна Григорівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров’я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Опонент:

Доктор медичних наук, професор,
завідувач відділенням патології вагітності та пологів
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та

Дитинства НАМН України» Ірина ЖАБЧЕНКО