

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри акушерства і гінекології №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» Ліхачова Володимира Костянтиновича на дисертаційну роботу Мелікової Тетяни Анатоліївни «Оптимізація методів діагностики і лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози», яка представлена в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Мелікової Тетяни Анатоліївни «Оптимізація методів діагностики і лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози» присвячена одній з найважливіших проблем сучасного акушерства – аутоімунній патології, що обумовлено не тільки зростанням частоти цієї патології, а й вагомим внеском в показники перинатальної захворюваності та смертності.

Проблема аутоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) має важливе медико-соціальне значення, що визначається, з одного боку, вираженим зростанням захворюваності й збільшенням кількості вагітних з цією патологією, а з іншого – несприятливим впливом тиреопатій на організм матері і плода. Аутоімунний тиреоїдит ускладнює перебіг вагітності та пологів, супроводжується невиношуванням вагітності, розвитком прееклампсії, фетоплацентарною недостатністю, гіпоксією плода, аномаліями пологової діяльності. Новонароджені діти при цьому захворюванні у матері відносяться до групи високого ризику з постнатальної захворюваності.

Вагітність, яка за своєю суттю є «фізіологічним стресом», впливає на розвиток аутоімунного тиреоїдиту, а зміни в організмі вагітних, які при цьому відбуваються, в свою чергу впливають на перебіг гестації.

При всьому різноманітті досліджень, проблема перебігу вагітності на тлі аутоімунних тиреопатій залишається недостатньо вивченою з погляду єдиного підходу до комплексної оцінки гормональних, аутоімунних, гемостазіологічних

порушень. Оцінка даного патологічного симптомокомплексу з позиції цілісного організму та взаємозв'язку основних його систем дозволить успішно розв'язати цю медико-соціальну проблему.

Зв'язок дисертаційного дослідження з державними та галузевими програмами, планами, темами. Дисертація Т.А. Мелікової є фрагментом комплексної теми кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківської медичної академії післядипломної освіти «Підвищення ефективності раціонального ведення вагітності і пологів при плацентарній дисфункції й високому ризику перинатальної патології», державний реєстраційний номер 0113U000973 та відповідає державній цільовій програмі періоду 2006-2015 рр. № 1849 «Репродуктивне здоров'я нації».

Наукова новизна роботи. Автором вперше на науковому рівні проведене комплексне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених при патології ЩЗ аутоімунного генезу з урахуванням гормонально-метаболічних змін, порушення обміну гомоцистеїну, ліпідів, стану гемостазу. Проведене комплексне вивчення соматичного й акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних із невиношуванням та аутоімунною патологією ЩЗ. Вивчено та оцінено стан різних ланок системи гемостазу та взаємозв'язок їх порушень із ступенем гіпергомоцистеїнемії, що визначає порушення коагуляційного потенціалу в матково-плацентарній системі.

Обґрунтовано необхідність дослідження гормонально-метаболічного профілю у вагітних з аутоімунними тиреопатіями. Визначені критерії ранньої діагностики порушень системи гемостазу в групі обстежуваних вагітних із високим ступенем ризику розвитку акушерської патології.

Встановлено залежність між рівнями гомоцистеїну, тиреоїдним гомеостазом і гемостазіологічними показниками, що дозволило теоретично обґрунтувати новий напрямок лікувальних заходів: розроблений і впроваджений у практику ефективний метод корекції порушень системи гемостазу у вагітних із патологією ЩЗ аутоімунної природи, який дозволив

усунути коагуляційні порушення в організмі таких вагітних і зменшити частоту розвитку ускладнень у матері, плода та новонародженого.

Практичне значення отриманих результатів. Базуючись на отриманих результатах досліджень, автором був розроблений та науково обґрунтований підхід до ранньої діагностики та своєчасної корекції виявлених порушень для зниження акушерських і перинатальних ускладнень. Запропонований метод лікування обстеженого контингента вагітних (застосування натурального антикоагулянта сулодексида, щоденної норми йоду та фолієвої кислоти) сприяє корекції йодного дефіциту, нормалізації показників системи гемостазу, ліпідного та гормонального спектру, чим запобігає розвитку ускладнень у вагітних із аутоімунною патологією ЩЗ.

Дотримання принципів раціонального ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду, спрямованих на стримування прогресування тиреопатій, дозволило знизити частоту важких форм аутоімунного тиреоїдиту й тим самим попередити розвиток різних акушерських ускладнень, знизити перинатальну захворюваність і смертність.

Методи раціонального ведення вагітних із невиношуванням при аутоімунних захворюваннях ЩЗ упроваджені в практичну роботу: Харківських міських клінічних полових будинків (ХМКПБ) №7, №6, №2, та №1; Сумського міського клінічного пологового будинку Пресвятої Діви Марії; Харківського обласного клінічного перинатального центру; Харківського міського клінічного перинатального центру; ДУ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології», м. Харків; в педагогічний процес кафедр: акушерства та гінекології №1, акушерства та гінекології №2, кафедри генетики, акушерства, гінекології та медицини плода, кафедри перинатології, акушерства і гінекології ХМАПО МОЗ України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення і висновки, які містяться в дисертаційній роботі Мелікової Т.А., забезпечені адекватним методологічним підходом до вирішення поставлених шести

конкретних завдань, підтверджуються репрезентативною кількістю, об'ємом і характером досліджень із застосуванням сучасних статистичних методів обробки отриманих результатів.

Методи дослідження сучасні, високоінформативні. Результати проаналізовані з використанням відповідних методів варіаційної статистики. Висновки та практичні рекомендації сформовані згідно з отриманими результатами.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, обумовлений достатньою кількістю клінічних спостережень (комплексне обстеження 149 вагітних жінок із патологією ЩЗ та 30 здорових вагітних – контроль), сучасними методами досліджень, статистичною обробкою результатів, відповідністю меті та завданням роботи.

Висновки дисертаційної роботи Мелікової Т.А. за темою «Оптимізація методів діагностики і лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози» є обґрунтованими, сформульовані чітко та конкретно, логічно впливають з вирішення поставлених завдань та проведених досліджень і не викликають сумнівів.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом, сумісно з науковим керівником, обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, виконано клінічне та комплексне лабораторно-інструментальне обстеження жінок з патологією ЩЗ. Самостійно проведений набір і статистична обробка фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи.

Оцінка структури та змісту дисертації, її завершеності, висновків та рекомендацій. Робота побудована типово, згідно вимогам, що ставляться до кандидатських дисертацій. Вона складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», шести розділів власних досліджень, розділу «Аналіз і обговорення результатів досліджень», висновків, практичних рекомендацій, списку використаного 241 джерела. Робота ілюстрована таблицями та малюнками, які відображають зміст дисертації.

У вступі на 10 сторінках обґрунтована актуальність теми, висвітлений сучасний стан проблеми своєчасної діагностики та лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози. Чітко сформульовані мета та завдання досліджень, наведено наукове та практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувача.

В розділі «Огляд літератури», який викладений на 44 сторінках, автор висвітлює сучасні наукові погляди на проблему перебігу вагітності при аутоімунній патології щитоподібної залози. Наведені дані про стан системи гемостазу в акушерській практиці, значення гіпергомоцистемії та інших метаболічних зрушень в цій патології, розвитку ускладнень гестації. Розділ повністю відображає сучасний стан проблеми при аутоімунних тиреопатіях та демонструє вміння автора до узагальнення літературних джерел і їх аналізу.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» (12 сторінок) автор дає клінічну характеристику обстежених пацієнток. Під спостереженням перебували 149 вагітних жінок: I група - 46 жінок з діагнозом еутиреоз, як форми аутоімунного тиреоїдиту, в II групу увійшли 39 вагітних з діагнозом гіпотиреоз, як результату аутоімунного тиреоїдиту, III група - 34 жінки з аутоімунним гіпертиреозом під час цієї вагітності. Контрольну групу склали 30 здорових жінок (IV група) з фізіологічним перебігом гестації. Наведені також усі використані методики дослідження та статистичної обробки отриманих результатів, які підтверджують їх достовірність.

Описані методики дослідження є ґрунтовними та сучасними і придатні до комплексної ефективної діагностики різних форм захворювання і стану

плода. Клінічні групи структуровані правильно, з позицій доказової медицини, а методи дослідження, які використав автор, є сучасними, інформативними та адекватними для вирішення поставлених завдань та досягнення визначеної мети.

Проведений аналіз показав, що обстежені жінки мали в анамнезі обтяжений акушерський анамнез, високу частоту перенесених раніше інфекційних захворювань, обтяжений алергологічний анамнез, тромбофілічні ускладнення. Отримані дані про найбільшу чутливість (75%) і специфічність (75%), які має комплексний фетоплацентарний тест (плацентарний лактоген + загальний естріол), що можна розглядати як маркер високого ризику переривання вагітності.

В розділі «Особливості гормональної функції ФПК у вагітних із патологією щитоподібної залози аутоімунної природи» (9 сторінок) на підставі проведеного дослідження гормонального статусу у вагітних із поєднаною ендокринною аутоімунною патологією автором зроблено висновок, що плацентарна недостатність і дисфункція ЩЗ є значущою причиною ускладнень вагітності, а також перинатальної захворюваності та смертності.

У розділі «Стан системи гемостазу у вагітних із патологією щитоподібної залози аутоімунної природи» (11 сторінок) автор вивчив стан системи гемостазу у вагітних з аутоімунним тиреоїдитом і довів, що у всіх вагітних з цією патологією відмічається порушення системи гемостазу. Вона проявляється у вагітних з гіпо- та гіпертиреозом у вигляді хронічного синдрому ДВЗ крові, а для еутиреозу характерна структурна гіпокоагуляція.

Обстеження, наведені у розділі *«Результати дослідження рівня гомоцистеїну у вагітних із тиреоїдною патологією» (8 сторінок)*, дозволили зробити висновки, що поєднання підвищеного рівня гомоцистеїну і тиреопатій ускладнює перебіг вагітності, підвищує ризик репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

Результати дослідження *стану перекисного окислення ліпідів, ліпідного обміну та антиоксидантної системи захисту у вагітних із тиреоїдною*

патологією (6 сторінок) свідчать про зниження адаптивної можливості організму, підвищення ризику ускладнень вагітності та пологів внаслідок дисліпідемії атерогенного характеру з активацією процесів ліпідної пероксидації.

У наступному розділі власних досліджень *«Особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у обстежених вагітних»* (13 сторінок) автор проводить глибокий аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із аутоімунним тиреоїдитом різного ступеня важкості. Отримані дані свідчать про підвищення ризику невиношування вагітності, прееклампсії, гемостазіологічних порушень, що призводить до високої частоти перинатальної захворюваності та смертності.

Комплексне лікування вагітних з аутоімунним тиреоїдитом (*розділ «Корекція виявлених порушень у вагітних з аутоімунною патологією щитоподібної залози»*) (8 сторінок) включає в себе базисні види терапії, які доповнені корекцією виявлених порушень в системі гемостазу та рівні гомоцистеїну (застосування натурального антикоагулянта сулодексида, щоденної норми йоду та фолієвої кислоти). Показана висока клінічна ефективність розробленого автором комплексного лікування вагітних з аутоімунною патологією щитоподібної залози. Запропонована автором раціональна тактика ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду дозволила зберегти вагітність і народити життєздатних дітей 91% жінок.

У розділі *“Аналіз і обговорення результатів дослідження”* (16 сторінок) автор підводить підсумок виконання досліджень, співставляє їх з даними літератури, обґрунтовує доцільність запропонованої ним патогенетичної терапії з використанням препаратів сулодексида, йоду та фолієвої кислоти, які, сприяючи нормалізації метаболічних процесів в організмі хворих жінок, профілактують дистрес плода. Представлені в даному розділі матеріали мають неабиякий теоретичний і практичний інтерес і дозволяють розширити наші знання відносно перебігу та ефективного лікування різних форм аутоімунного тиреоїдиту у вагітних. Дисертант продемонстрував здатність творчо мислити,

аналізувати, робити висновки з виконаної роботи, обґрунтовувати і рекомендувати до впровадження одержані результати.

В розділі *Висновки* подано 6 пунктів, які отримані дисертантом в результаті наукових досліджень, вони закономірно впливають із проведених результатів дослідження. Висновки правильно сформульовані, конкретні, повністю відповідають меті та поставленим завданням.

Практичні рекомендації представлено 2 пунктами. Ці рекомендації чіткі, обґрунтовані, логічно впливають зі змісту дисертаційного дослідження та отриманих автором результатів:

- пропонується при обстеженні вагітних з патологією ЩЗ аутоімунного характеру визначення показників ліпідного спектра, показників системи гемостазу, рівня гомоцистеїну в сироватці крові;
- рекомендується в комплексній терапії застосовувати препарати сулодексид і «Фоліо», враховуючи закономірності етапного розвитку гемостазіологічних порушень у вагітних з аутоімунною патологією ЩЗ.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових праць (1 патент, 9 статей, 3 тез), у тому числі 7 статей у фахових виданнях (згідно з переліком МОН України), із них 5 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 2 статті у іноземних спеціалізованих виданнях, та 3 тез у матеріалах наукових конференцій з міжнародною участю. Зміст опублікованих робіт та автореферату повністю відбивають основні положення дисертації.

Дисертаційна робота написана грамотно, у науковому стилі. Автореферат написаний згідно вимог і повністю відображає основний зміст дисертації.

Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення. Відзначивши актуальність та новизну роботи, доцільність висновків, слід однак зауважити на окремі недоліки поданої до розгляду дисертаційної роботи. В розділі «Огляд літератури», в підрозділі 1.2. «Система гемостазу в акушерській практиці» виклад проблеми надто деталізований; дещо перевантажений підрозділ 1.1 щодо патології щитоподібної залози. Наводиться деяка загальновідома

інформація в розділі «Матеріали та методи дослідження». Зустрічаються граматичні та стилістичні помилки.

Приведені зауваження не є принциповими та не впливають на якість роботи.

Оцінюючи в цілому позитивно дисертаційну роботу Мелікової Тетяни Анатоліївни, в порядку дискусії виникла необхідність отримати відповідь на наступні запитання:

1. Наскільки високим є ризик самовільного переривання вагітності у жінок із аутоімунним тиреоїдитом та який механізм такого негативного впливу цієї патології на вагітність?
2. Які метаболічні зміни призводять до підвищення рівня гомоцистеїну у обстежених жінок?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоноване удосконалення патогенетичного лікування обстеженого контингенту вагітних (застосування натурального антикоагулянта сулодексида, щоденної норми йоду та фолієвої кислоти) сприяє корекції йодного дефіциту, нормалізації показників системи гемостазу, ліпідного та гормонального спектру, чим запобігає розвитку ускладнень у вагітних із аутоімунною патологією ЩЗ.

Теоретичні положення проведеної наукової праці можуть бути використані в педагогічному процесі на кафедрах акушерства і гінекології в медичних вишах і застосовані при виданні монографій, навчальних посібників та підручників, які стосуються даної акушерської патології.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Мелікової Тетяни Анатоліївни «Оптимізація методів діагностики і лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози», виконана на кафедрі акушерства та гінекології №1 Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом доктора медичних наук, професора Щербакова Андрія

Юрійовича, представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – «акушерство та гінекологія», є завершеною науково-дослідною працею, в якій отримано нові науково обгрунтовані результати щодо уточнення особливостей перебігу вагітності та пологів при аутоімунному тиреоїдиті з урахуванням гормонального стану, змін в системі гемостазу, рівня гомоцистеїну, ліпідограми, що мають велике теоретичне, практичне та соціальне значення для сучасного акушерства. Таким чином, робота Мелікової Тетяни Анатоліївни «Оптимізація методів діагностики і лікування невиношування вагітності при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози» відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою КМ України від 24 липня 2013 р. №567, із змінами згідно Постанови наказу №656 від 19.08.2015 КМ України, а її автор заслуговує ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2
Вищого державного навчального закладу України
"Українська медична стоматологічна академія"
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Ліхачов В. К.

