ВІДГУК
доктора медичних наук, професора Гнатко Олени Петрівни
на докторську дисертацію Коровай Сергія Вікторовича на тему:
«Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність. Передчасні пологи (ПП) асоційовані з високою частотою неонатальної та перинатальної захворюваності і смертності, у зв'язку з чим відносяться до числа найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. ПП в усьому світі, незалежно від економічного розвитку держав, мають стійку тенденцію до зростання. Медико-соціальна значимість ПП визначається не тільки їх стабільно високою частотою, високою перинатальною смертністю недоношених дітей, а також великими трудовими і економічними витратами, пов'язаними з їх виходжуванням. Так, за даними ВООЗ, ПП становлять 5-10%. Смертність серед недоношених дітей складає 75% від всієї неонатальної смертності. Треба визнати, що ПП в усьому світі незалежно від економічного розвитку мають стійку тенденцію до зростання. Віддаленими наслідками ПП для недоношених дітей є: патологія нервової системи, затримка нервово-психічного розвитку, патологія респіраторного тракту, сліпота та глухота, що призводить до стійкої інвалідності з дитинства.

Попри велику увагу дослідників та організаторів охорони здоров'я, що приділяється проблемі ПП, діагностичні тести, які використовуються для оцінювання перебігу та прогнозування результату вагітності, недостатньо чутливі. Близько половини випадків ПП не можливо спрогнозувати. В даний час немає специфічного лікування ПП, що пов'язано з їх багатофакторною

природою, яка не дозволяє вирішити дану проблему одним препаратом або втручанням.

Таким чином, своєчасне прогнозування ризику ПП дозволить індивідуалізувати вибір профілактичних та лікувальних заходів щодо ведення вагітності високого ризику та запобігання народженню маловагових дітей.

Одним з перспективних напрямків вирішення даної проблеми є визначення прогностичних маркерів та розроблення моделей прогнозу несприятливого результату вагітності на тлі аналізу показників стандартних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Враховуючи все вищезазначене, вважаю, що тема дослідження, яку обрав дисертант є актуальною для сучасного акушерства.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему: 1. «Вивчення дії патогенетичних факторів ушкодження репродуктивної системи жінок на структуру перинатальних втрат і гінекологічну захворюваність і розробка нових терапевтичних заходів, спрямованих на збереження здоров'я нації» (номер держреєстрації 0111U002865). 2. «Система прогнозування, діагностики і профілактики надбаних та наслідуваних факторів акушерсько-гінекологічних ускладнень з урахуванням особливостей сполучної тканини, нейроендокринно-обмінних порушень, інфектологічних уражень і гемостазу» (номер держреєстрації 0116U002865). Автор є співвиконавцем обох тем.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором удосконалено діагностику та профілактику ускладнені вагітності та передчасних пологів. Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності у жінок з ПП та розширено дані значимості окремих факторів ризику передчасних пологів.

Отримані результати досліджень дозволили розкрити нові аспекти ролі інтегративних систем та порушень метаболічних процесів і ендотеліальної функції у патогенезі ПП у різні терміни гестації.

Встановлено, що у вагітних із загрозою передчасних пологів виникає напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою змін вмісту моноамінів симпатоадреналової системи та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз.

Встановлено превалювання у жінок із загрозою передчасних пологів в ранні та пізні терміни гестації механізмів збудження над механізмами гальмування ЦНС, що свідчить про порушення механізмів адаптації, які є причиною порушення центральних механізмів регуляції скорочувальної активності, та, як наслідок, передчасних пологів.

Уперше виявлено найбільш суттєві поведінкові та психогенні зміни, що впливають на механізми формування передчасних пологів, з провідним значенням відношення до життя, оточення, до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті, а також наявність постійних побоювань.

Встановлено значні зміни у стані імунної системи при ПП. Показано різницю у імунологічних показниках в різні терміни вагітності при її перериванні і доведено, що при цьому відбувається активація всіх показників клітинного імунітету, які зумовлюють зміни імунологічної відповіді та компенсаторно-пристосувальних механізмів та призводить до невиношування вагітності.

Встановлено цілу низку біохімічних змін при загрозі передчасних пологів які стосуються дисбалансу між катаболічними та анаболічними процесами у сполучній тканині, дисбалансу в системі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, дисбалансу в метаболічному статусі.

Автором підтверджена роль дисфункції ендотелію у виникненні переривання вагітності. Із зсувом регуляторних впливів у бік вазоконстрик-

торів у пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни і при перериванні в пізні терміни вагітності реєструється менш виражене зниження активності eNOS при підвищенні активності iNOS зі зростанням утворення S-HT та кінцевих стабільних метаболітів – нітритів і нітратів на тлі збільшення продукування ендотеліну-1.

Доведено, що у пацієнток з перериванням вагітності порушується ангіогенний баланс зі зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактору sFlt-1, що призводить до неповноцінного ремоделювання судин в плаценті.

Спираючись на отримані результати, автору сформулював концепцію патогенезу передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах, що базуються на визначенні зниження активності та резервних можливостей симпатоадреналової та серотонінергічної систем, підвищенні глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, підвищенні синтезу гістаміну при суттєвому зниженні активності гістамінази, змін імунологічної відповіді та компенсаторно-пристосувальних механізмів, ендотеліальної дисфункції та ангіогенного балансу змін загального метаболізму та метаболізму сполучної тканини.

Автором розроблено і запропоновано математичну модель прогнозування ПП на ранніх і пізніх термінах вагітності та обґрунтовано комплекс клініко-лабораторних діагностичних підходів для попередження передчасних пологів у жінок з факторами ризику переривання вагітності з наступним диференційованим вибором патогенетично обґрунтованих методів лікування з оцінкою їх ефективності.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Уперше автору вдалося обґрунтувати математичну модель прогнозування передчасних пологів з урахуванням терміну вагітності, що дозволяє підвищити ефективність визначення їх ризику за рахунок покращення точності прогнозу і використанням методу дискримінантних функцій, що зумовлює можливість обрати оптимальну тактику лікування жінок із загрозою передчасних пологів.

Автором розроблено та впроваджено у практику патенти «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних» (Патентом України на корисну модель № 104158) та «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнток з ранніми передчасними пологами» (Патент України на винахід № 114128).

Запропоновані методи прогнозування ПП шляхом визначення жінок із ризиком передчасних пологів та застосування обґрунтованого комплексу заходів для їх попередження дозволили пролонгувати вагітність у 41% жінок із загрозою передчасних пологів.

Теоретичні положення дослідження та практичні рекомендації впроваджено в роботу акушерських відділень Харківського міського перинатального центру, у педагогічний процес кафедри перинатології, акушерства та гінекології та кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в лікувальну практику КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», КНП «Міський пологовий будинок №1» ХМР, ПАГ.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні.

Основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації повністю відповідають меті та завданням дослідження. Їх обґрунтованість забезпечується глибоким аналізом сучасного стану проблеми передчасних пологів, достатнім репрезентативним обсягом обстежених (190 вагітних). Здобувачем проаналізовано безпосередні результати дослідження з використанням статистичної обробки даних. У цілому отримані результати є коректними, та дали автору змогу на їх підставі сформулювати висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, сучасні методи дослідження та логіко-статистичного аналізу дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими й вірогідними.

Повнота викладу матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях.

Публікації охоплюють усі розділи роботи. За темою дисертації автором опубліковано 26 праць, з яких, 21 стаття у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 3 статті у виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus (у тому числі 2 у міжнародних наукових виданнях), 10 статей без співавторів. Отримано один патент України на корисну модель та один патент на винахід.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Коровая С. В. оформлена згідно вимог МОН України за загальноприйнятою схемою і містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів досліджень, п’ять розділів з результатами власних досліджень, розділ з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатків. Матеріали дисертації викладено на 298 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстровано 39 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел включає 442 найменувань, серед яких 273 викладено кирилицею та 169 – латиницею.

В анотації відображені найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність, наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко визначені мета дослідження та завдання роботи, акцентована увага на необхідності комплексного підходу до вирішення проблеми запобігання ПП. Автор формулює наукову новизну роботи та аспекти її практичного значення,

наводить дані про апробацію та впровадження результатів дослідження, визначає особистий внесок дисертанта.

Об'єкт і предмет дослідження визначені методично вірно. Мета дослідження сформульована чітко і відповідає рівню докторської дисертації.

Огляд літератури містить глибокий аналіз вітчизняних та світових досліджень щодо епідеміології, патогенезу, факторів ризику ПП. Структурно в розділі виділено три підрозділи, кожен з яких присвячений окремим аспектам теми дослідження. Значна увага приділена аналізу сучасних уявлень щодо інтегративних систем підтримання гомеостазу та стану ендотелію при вагітності та їх порушення при невиношуванні та ПП. Також автор наводить сучасні світові досягнення у вирішенні проблеми ПП, обґрунтовує доцільність подальшого вивчення для більш успішного її подолання. Матеріал викладено послідовно відповідно до завдань дослідження. Логічність наукових підходів та представлення інформації даного розділу свідчить про добре володіння автором літературним матеріалом, вміння аналізувати наукові факти та висвітлювати їх, а також достовірно вказує на нерозв'язані питання.

У другому розділі наведено опис матеріалів та методів дослідження, у тому числі загальна характеристика пацієнтів, що увійшли у дослідження, їх розподіл на групи, дизайн дослідження, яке поділено на п'ять етапів. Докладно описані методи дослідження, що використані у роботі та обладнання, що було застосовано, та обрані методи статистичної обробки матеріалу.

Досить важливим в роботі є 3 розділ, що присвячений вивченню клініко-анамнестичних факторів ризику ПП. По багатьом напрямкам ці уявлення співпадають, але існують й суттєві розбіжності у оцінці значущості тих чи інших показників. Певною мірою на них впливають і популяційні та регіональні особливості надання акушерської допомоги. Тому дослідження в цьому напрямку по аналізу у 291 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась спонтанними вагінальними пологами у термін гестації 38-41 тиждень є актуальними для кращого розуміння проблеми.

Були також проаналізовані клініко-анамнестичні показники і у жінок із загрозою переривання вагітності та ПП. Це дало можливість виділити показники – фактори ризику, що частіше зустрічаються в жінок із загрозою ПП: зменшена вага, наявність хронічних запальних захворювань, втрати вагітностей в анамнезі, ускладнення даної вагітності, шкідливі звички.

Наступний розділ присвячений дуже важливим характеристикам для проблеми ПП стану нейроендокринної регуляції у жінок із загрозою переривання вагітності. При цьому спостерігається значне зниження резервної можливості симпатоадреналової системи, що вказує на адаптаційних механізмів збереження вагітності. Одночасно спостерігається виснаження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи, що може сприяти розвитку ПП. Крім цього, у жінок із загрозою ПП виявляється порушення синтезу біогенного аміну з одночасним підвищенням глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз.

Встановлено також, що зміни стану нейроендокринної регуляції у жінок з ПП тісно корелюють зі зміною поведінкових реакцій, відхиленнями психічного стану та особливістю діяльності вищих відділів ЦНС.

Цікавим є розділ, присвячений вивченню імунометаболічних змін у жінок із ПП. При цьому при загрозі ПП відбуваються значні зміни лімфоцитів із зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+. Це може викликати пошкодження плаценту та плоду. Усунення цих порушень може позитивно впливати на збереження вагітності.

Імунологічні порушення супроводжуються різноспрямованими зсувами метаболізму сполучної тканини у різні терміни вагітності. Паралельно з цим відбуваються порушення рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, а також дисбаланс у метаболічному статусі та дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту. Також значні зсуви активності спостерігаються і з процесами ліпопероксидації.

У наступному розділі наведені дані щодо стану ендотелію у жінок із загрозою ПП у різні терміни гестації. Ендотеліальна дисфункція, що спостерігається при ПП проявляється у порушенні ангіогенного балансу у бік антиангіогенних факторів. Спостерігається збільшення експресії рецептора sFlt-1 у жінок з ПП, що інгібує функціональну активність PlGF, результатом чого є неповноцінне ремоделювання судин в плаценті.

Цікавим та важливим є 7 розділ роботи, що розкриває можливості прогнозування та профілактики ПП. Цінність даного дослідження полягає у підтвердженні можливості прогнозування ПП завдяки багатофакторному комплексному аналізі етіопатогенетичних факторів, лабораторних та інструментальних параметрів. Проведення розрахунку прогнозу ПП дозволяє своєчасно застосовувати профілактичні засоби. Автором доведена перевага комбінованого методу – серкляж та інтравагінальне введення прогестерону для пролонгування вагітності.

У розділі «Аналіз та обговорення отриманих результатів», проведено узагальнення найбільш значущих результатів дослідження, їх зіставлення з відображеними в вітчизняній та зарубіжній літературі відомостями. Отримані результати розглянуті з позиції сучасних наукових поглядів. Звертає увагу чіткість і логічний підхід до подання та аналізу отриманих даних.

Висновки в практичні рекомендації конкретизують найбільш значущі наукові та практичні результати роботи та в повному обсязі розкривають поставлені в дисертаційному дослідженні мету і завдання.
зрілість дисертанта.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних рисунків і таблиць. Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи в широкій клінічній практиці випливають із проведених досліджень, сформульовані грамотно, логічно завершуючи викладення дисертації.

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

Загалом, дисертаційна робота є самостійною завершеною працею, зміст автореферату якої повністю віддзеркалює її основні положення. Зміст автореферату та основні положення дисертації є тотожними.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації можуть бути використані для подальшого теоретичного дослідження проблеми, у клінічній практиці медичних установ акушерсько-гінекологічного профілю. Результати роботи можуть бути використані у навчальному процесі як на додипломному, так і на післядипломному рівнях.

Недоліки, зауваження і запитання.

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не виявлено.

1. У роботі мають місце технічні помилки.
2. Робота дещо перевантажена обсягом досліджень, але у той же час це зумовило можливість обрати найбільш інформативні параметри для прогнозування ПП.

У порядку дискусії хотілося одержати відповідь на наступні дискусійні питання:

1. Яким чином психологічний стан та зміни у поведінкових реакціях жінок впливають на виникнення загрози переривання вагітності?
2. Яким чином на практиці відбувається розрахунок ризиків розвитку ПП за Вашою формулою і чи можливо цей процес автоматизувати?

Висновок. Дисертаційна робота Коровая Сергія Вікторовича «Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання», є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові наукові положення, науково обґрунтовані результати та новий напрямок вирішення важливої науково-практичної проблеми у галузі сучасного акушерства – удосконалення діагностики та профілактики ускладнень гестаційного періоду і попередженні передчасних пологів, шляхом визначення прогнозу перебігу та результату вагітності на основі клініко-біохімічних маркерів.

За основними змістовними ознаками, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків та рекомендацій, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами) щодо докторських дисертацій, а її автор Коровай Сергій Вікторович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри
акушерства та гінекології №2
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
д.мед.н, професор О.П. Гнатко

Засвідчую