

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Жабченко І.А.

на дисертацію Коровай С.В. «Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання», подану до спеціалізованої вченої ради Д.26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Актуальність обраної теми. Серед ускладнень вагітності одне з провідних місць посідає невиношування та недоношування вагітності. Частота передчасних пологів сягає 10%, а частота захворювань, які є найчастішою причиною передчасних пологів перевищує 30% вагітностей. Актуальність передчасних пологів зумовлена не тільки негативним впливом на стан вагітної жінки. Недоношені немовлята характеризуються високим рівнем захворюваності, інвалідності та смертності, страждають на різноманітні соматичні захворювання та когнітивні розлади протягом подальшого життя.

Велике медичне та соціальне значення невиношування вагітності та передчасних пологів обумовлює постійний інтерес до цієї проблеми науковців та практиків у нашій країні та за кордоном. Завдяки дослідженням останніх років з'явилися нові дані про патогенез передчасних пологів, отримано докази про їх мультифакторність, активно вивчаються фактори ризику та розробляються моделі для своєчасного виявлення жінок груп ризику. Лише при своєчасному виявленні жінок з потенційним ризиком передчасних пологів та застосуванні патогенетично обґрунтованих профілактичних та лікувальних заходів можливе збереження та пролонгування вагітності. Тому актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Автор є співвиконавцем планових наукових досліджень кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти «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) та «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).

Мета представленої роботи було поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів. Відповідно до мети сформульовано 10 завдань, які за змістом Для досягнення мети дослідження автором поставлено 11 завдань, які їй повністю відповідають.

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Отримані результати, наукові положення та висновки дисертації Коровай С.В. – 190 вагітних із загрозою передчасних пологів у різні терміни гестації та 291 жінка з фізіологічним перебігом вагітності. Застосовано комплекс інструментальних та біохімічних досліджень, результати яких оброблено сучасними статистичними методами залежно від розподілу даних. Сформовані групи та підгрупи вагітних відповідають завданням дослідження та дозволяють досягти поставлену мету. Отримані наукові положення, аналіз та узагальнення отриманих даних є логічним завершенням проведених досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Науково новизну одержаних результатів сформульовано у вступі дисертації. Найбільш важливими з точки зору теоретичної значущості розширення існуючих уявлень та отримання нових даних щодо мультифакторної природи передчасних пологів, які складаються:

– з напруженості нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою змін вмісту моноамінівсимпатоадреналової системи, серотонінергічної системи, системи «гістамін-гістаміназа» та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз;

– превалюванні 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;

– наявності поведінкових та психогенних факторів, 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 наявності постійних страхів;

– активації всіх показників клітинного імунітету, які призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних;

– дисбалансі між катаболічними та анаболічними процесами у сполучній тканині, між активністю ендogenous протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, у метаболічному статусі;

– дисфункції ендотелію зі зсувом регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів;

– порушень ангіогенного балансу зі зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактору sFlt-1.

Це дозволило автору сформулювати концепцію патогенезу передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах з визначенням значення окремих систем гомеостазу та обґрунтувати математичну модель прогнозування передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах вагітності і комплекс заходів для попередження передчасних пологів.

Практичне значення одержаних результатів

Дисертантом запропоновано інформативні моделі прогнозування передчасних пологів, на ранніх і пізніх термінах, які дозволяє підвищити ефективність визначення їх ризику за рахунок покращення точності прогнозу, що надає можливість своєчасно обрати оптимальну тактику лікування та догляду за жінками із загрозою передчасних пологів.

Запропоновані методи прогнозування з визначенням жінок зі збільшеним ризиком передчасних пологів та застосування обґрунтованого комплексу заходів для попередження передчасних пологів дозволили пролонгувати вагітність 48% жінок із загрозою передчасних пологів.

Основні результати дисертації впроваджено в діяльність в роботу акушерських відділень медичних закладів м. Харкова, м. Києва, м. Львова та м. Полтави. Теоретичні положення застосовуються в навчальному процесі кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Аналіз основного змісту дисертації

Загальний обсяг дисертації складає 298 сторінок. Структурні елементи дисертації відповідають сучасним вимогам: анотації державної та англійською мовою, список публікацій здобувача, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, п'ять розділів власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів, висновки. практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Список використаних джерел налічує 442 посилання (273 кирилицею та 169 латиницею). Роботу проілюстровано 39 таблицями та 18 рисунками.

У вступі до дисертації наведено всі необхідні елементи, які дають загальні уявлення про дисертаційне дослідження, його актуальність, мету та завдання та отримані результати.

У першому розділі (огляд літератури) на 36 сторінках автором розкрито сучасні уявлення про фактори ризику передчасних пологів, висвітлено окремі ланки патогенезу, стан питання про роль різноманітних систем гомеостазу при невиношуванні вагітності та сучасні методи діагностики, прогнозування та профілактики передчасних пологів. Проаналізовано результати доказових досліджень інших авторів та зроблено акцент на невирішені питання, які підсумовано наприкінці огляду.

У **другому розділі** наведено дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених вагітних, розподіл їх на групи відповідно до завдань дослідження, ретельно описано методи дослідження та методи статистичного аналізу отриманих результатів.

У **третьому розділі** наведено ретельний аналіз клініко-анамнестичних даних обстежених вагітних основної та контрольної групи, здійснено їх частотний аналіз, розрахунок відношення шансів розвитку передчасних пологів, що дозволило здійснити попередній висновок про найбільш значимі клініко-анамнестичні фактори передчасних пологів..

У **четвертому розділу** наведено результати вивчення стану моноамінергічних систем, глюкокортикоїдної активності кори наднирників вміст збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові та психічний статус вагітних. Показано, що зміни стану нейроендокринної регуляції у жінок з передчасними пологами тісно переплітаються зі зміною поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС.

У **п'ятому розділі** відображено імунометаболічні зміни у жінок з передчасними пологами в різні терміни гестації, зокрема, імунологічні зміни, стан метаболізму сполучної тканини, активність системи «протеаз та їх інгібіторів, стан процесів ліпопероксидації та показників метаболізму.

Шостий розділ присвячено оцінці ендотеліальної функції у жінок з передчасними пологами в різні терміни гестації з оцінкою метаболізму нітрогену оксиду та продукції ендотеліну-1 та вмісту ангіогенних факторів.

Сьомий розділ присвячено розробці прогнозування та профілактики передчасних пологів. результати лікування жінок з прееклампсією. Запропонований алгоритм з попередньою оцінкою клініко-анамнестичних показників, та з подальшим уточненням прогнозу із застосуванням лабораторних та інструментальних показників дозволив значно збільшити точність прогнозування передчасних пологів та виділення вагітних, яким необхідні профілактичні заходи. Із застосованих методів профілактики автор дійшов до висновку найбільшої ефективності комбінованого методу – серкляж на інтравагінальний проєстерон.

У восьмому розділу автором проаналізовано та узагальнено отримані результати, що дозволило здійснити підсумок виконаного дослідження та обґрунтовує доцільність запропонованих методів прогнозування та профілактики передчасних пологів.

Висновки та практичні рекомендації відповідають задачам і змісту роботи, мають теоретичне та практичне значення.

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

Дисертаційна робота є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних спостережень автора. Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.

Дисертантом опубліковано 26 праць, у тому числі 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. Результати дисертація доповідались на фахових науково-практичних конференціях та з'їздах.

Автореферат повністю відображає зміст та дисертації та цілком відповідає існуючим вимогам.

Недоліки змісту й оформлення дисертації.

Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. Серед недоліків дисертаційної роботи, які в цілому не знижують позитивної її оцінки, слід відмітити наступне:

- відсутність аналізу перинатальних наслідків у жінок із загрозою передчасних пологів;
- у сьомому розділі необхідно надати обґрунтування застосованим методам профілактики передчасних пологів.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Отримані результати свідчать про наявність змін поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів. Які на Вашу думку шляхи корекції цих порушень?
2. Як Ви пояснюєте ефективність комбінованих методів профілактики із застосуванням прогестерону?

Висновок

Дисертаційна робота Коровай Сергія Вікторовича «Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання», виконана у Харківській медичній академії післядипломної освіти, є закінченою науковою працею.

У роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення важливої напрямку сучасного акушерства, а саме – прогнозуванню та профілактиці передчасних пологів.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, відповідає вимогам 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (з відповідними змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України) відносно докторських дисертацій, а її автор Коровай Сергій Вікторович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – «акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент

Завідувач відділення патології вагітності та пологів

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології

імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

