

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Романенко Тамари Григорівни на дисертаційну роботу Коровая Сергія Вікторовича «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 теми дослідження. За даними глобальних досліджень, внаслідок передчасних пологів у світі щорічно народжується до 15 млн недоношених дітей, кожен десятий з яких помирає внаслідок ускладнень недоношеності. Виходжування та лікування недоношеної дитини потребує великих економічних втрат, але незважаючи на це більш ніж у 50% недоношених дітей виявляються різноманітні інвалідизуючі захворювання.

Найбільш ефективним напрямком боротьби з цією патологією вагітності є своєчасна профілактика, основним завданням якої є виявлення та усунення причин передчасного переривання вагітності. Однак, проведені в останні роки чисельні дослідження свідчать про дуже різноманітну етіологію та механізми патогенезу передчасних пологів, що значно утруднює вибір оптимальної лікувальної стратегії. Єдиної загальноприйнятої концепції профілактики та лікування передчасних пологів та їх загрози з доказаною ефективністю на цей час не існує, тому дослідження в цьому напрямку не зупиняються. Залишаються не до кінця вирішеними питання прогнозування передчасних пологів в різні терміни гестації, діагностика загрози передчасних пологів та методи диференційованої терапії. Тому актуальність теми дисертації, що подана рецензію, не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт 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), а автор є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведені дослідження поглиблюють існуючі уявлення щодо патогенезу передчасних пологів, розкривають нові аспекти ролі інтегративних систем та пов'язаних з ними метаболічних процесів і ендотеліальної функції на різних термінах 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 симпатoadреналової системи – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, серотонінергічної системи – серотоніну та 5-оксиіндолоцтової кислоти, системи «гістамін-гістаміназа», показника глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз – 17-оксикортикостероїдів.

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 фактори, 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 страхів.

Виявлено, що у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни відзначається активація цитотоксичних Т-лімфоцитів при пригніченні Т-хелперів і проліферативної активності В-лімфоцитів, при перериванні вагітності в пізні терміни – активація всіх показників клітинного імунітету, які призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів та є однією з причин невиношування вагітності. Встановлено, що при загрозі передчасних пологів спостерігається дисбаланс між катаболічними та анаболічними процесами у сполучній тканині, між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, а також дисбаланс у метаболічному статусі з розвитком гіпопротеїнемії, гіпоурікемії, гіпокреатинінемії, суттєвим падінням активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при підвищенні активності лактатдегідрогенази, зі змінами у ліпідному спектрі з гіпертриацилгліцеринемією на пізніх термінах і гіпохолестеролемією на ранніх термінах.

Виявлено, що у жінок з перериванням вагітності формується дисфункція ендотелію зі зсувом регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів: у пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни спостерігається зниження активності eNOS при підвищенні iNOS, що призводить до зменшення утворення стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів при підвищенні утворення активних метаболітів – S-HT; 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.

З урахуванням одержаних результатів сформульовано концепцію патогенезу передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах з визначенням значення зниження активності та резервних можливостей симпатoadреналової та серотонінергічної систем, підвищення глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, підвищення синтезу гістаміну при суттєвому зниженні активності гістамінази, змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів, ендотеліальної дисфункції та ангіогенного балансу змін загального метаболізму та метаболізму сполучної тканини. Обґрунтовано математичну модель прогнозування передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах вагітності та запропоновано комплекс заходів для попередження передчасних пологів у жінок з факторами ризику переривання вагітності з диференційованим застосуванням патогенетично обґрунтованих методів лікування та оцінено їх ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Уперше обґрунтовано математичну модель прогнозування передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах, яка дозволяє підвищити ефективність визначення їх ризику за рахунок покращення точності прогнозу, що досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично-значущих метаболічних показників і використанням методу дискримінантних функцій; це надає можливість своєчасно обрати оптимальну тактику лікування та догляду за жінками із загрозою передчасних пологів.

Розроблено та впроваджено у практику «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних» та «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнток з ранніми передчасними пологами» 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.

Результати дослідження та практичні рекомендації впроваджено в роботу акушерських відділень медичних закладів м. Харкова, м. Києва,

м. Львова і м. Полтави. та використовуються у навчальному процесі на кафедрі перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації цілком відповідають завданням дослідження та обґрунтовані отриманими результатами, заснованими на достатній кількості клінічних спостережень, обґрунтованими методами статистичного аналізу та рівнем достовірності отриманих результатів.

Аналіз основного змісту дисертації

Дисертація викладена на 298 сторінках відповідно до існуючих вимог та складається з анотацій (українською та англійською мовами), списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. У списку використаних джерел 442 посилання, у тому числі 273 кирилицею та 169 латиницею. Роботу проілюстровано 39 таблицями та 18 рисунками.

У вступі до дисертації висвітлено актуальність проблеми – сучасний стан, невирішені та дискусійні питання, які стали обґрунтуванням обраного напрямку досліджень. Сформульовано мету дослідження (поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів) та 10 завдань для її вирішення. Всі інші частини вступу відповідають існуючим вимогам.

Розділ 1 містить результати аналізу актуальних публікацій, що присвячено темі дослідження. Він складається з трьох підрозділів, в яких окремо розглядаються 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. Зміст огляду літератури відповідає завданням дослідження, матеріал викладено послідовно та закінчується аргументованим висновком.

Розділ 2 (Матеріал та методи дослідження). У розділі наведена загальна характеристика вагітних, що увійшли у дослідження, розподіл їх на групи, стислий дизайн дослідження, опис методів дослідження та методів статистичного аналізу отриманих результатів. Матеріал та методи дослідження описані чітко та зрозуміло.

Розділ 3 (Клініко-анамнестичні фактори ризику передчасних пологів) містить результати аналізу клініко-анамнестичних даних вагітних основної та контрольної групи. Виділено показники, які достовірно частіше зустрічались у жінок із загрозою передчасних пологів, які можна вважати факторами ризику передчасних пологів

Розділ 4 (Стан процесів нейроендокринної регуляції у жінок з перериванням вагітності в різні терміни) містить результати вивчення показників моноамінергічних систем, глюкокортикоїдної активності кори наднирників, збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові. В окремому підрозділі проаналізовано психічний статус вагітних, здійснено висновок про тісний взаємозв'язок виявлених змін поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС з виявленими порушеннями нейроендокринної регуляції.

Розділ 5 (Імунометаболічні зміни у жінок з передчасними пологами в різні терміни гестації) містить результати вивчення показників клітинного імунітету, метаболізму сполучної тканини, системи протеаз та їх інгібіторів, процесів ліпопероксидації та антиокислювального захисту та метаболізму. Кожна група показників розглядається в окремому підрозділі. Отримані результати наведено у вигляді таблиць та діаграмз аналізом змін кожного показника.

Розділ 6 (Оцінка ендотеліальної функції у жінок з передчасними пологами у різні терміни гестації). У цьому розділі автором аналізуються

показники ендотеліальної дисфункції (NO-синтази, нітрит- та нітрат-анаони, ендотелін-1) та в окрему підрозділі – ангіогенні фактори (проангіогенний плацентарний фактор росту та антиангіогенний – fms-подібна тирозинкіназа). За результатами аналізу цих показників отримано докази порушення дисфункції ендотелію та порушення ангіогенного балансу у бік антиангіогенних факторів.

Розділ 7 (Прогнозування та профілактика передчасних пологів). У цьому розділі наведено результати аналізу відносного ризику клініко-анамнестичних показників для попередньої оцінки ризику передчасних пологів, та дискримінантні моделі прогнозування із застосуванням лабораторних та інструментальних показників. Розроблені моделі володіють достатньою точністю для виявлення вагітних з потенційним ризиком передчасних пологів. Наведено результати застосування кількох методів профілактики передчасних.

Розділ 8 містить аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження з наведенням особистих даних та результатів, отриманих іншими дослідниками, Матеріал розділу цілком відповідає змісту попередніх розділів з їх критичним аналізом та визначенням перспективи подальших досліджень.

Висновки є логічним завершенням роботи, сформульовані послідовно, відповідно до поставлених завдань та повністю відображають основні результати дослідження. Практичні рекомендації є корисним для практикуючих лікарів.

Зміст автореферату відповідає змісту дисертаційної роботи та містить всі необхідні структурні елементи

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.

За результатами дисертації опубліковано 26 праць, які повністю відображають зміст досліджень (у тому числі, 21 стаття у фахових виданнях, 3 статті у виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus (у тому числі 2 у міжнародних наукових виданнях), 10 статей одноосібні. 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.

Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають вимогам МОН України. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації та автореферату немає.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Коровая С. В. виникли наступні запитання:

- 1) З якого терміну вагітності можливо застосовувати Вашу прогностичну модель для запобігання передчасним пологам?
- 2) Як Ви вважаєте, чи достатньо тільки 6 основних факторів для успішного застосування моделі для прогнозування передчасних пологів, чи можливо з них обрати найчутливіші для впровадження у практичну роботу лікарів?

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертаційна робота Коровая Сергія Вікторовича «Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем і відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02.

У дисертації міститься теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуальної наукової проблеми, яке полягає в прогнозуванні та профілактиці передчасних пологів.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових виданнях і пройшли належну апробацію. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертація 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

професор кафедри акушерства

і гінекології № 1 Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

доктор мед. наук професор



Т. Г. Романенко

Т. Г. Романенко
секретар *В. В. Тарасук*