

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Кузьмин Наталії Василівни

на тему «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку преєклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики»

на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність обраної теми

Преєклампсія (ПЕ) є одним з найважчих ускладнень вагітності, яка є загрозою для здоров'я матері та дитини як в період вагітності, так і в післяпологовому періоді. ПЕ виникає, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, більш ніж у 4 мільйонів жінок у рік, а на частку гіпертензивних порушень у всьому світі припадає близько 14% випадків материнської смертності. Особливість гіпертензивних розладів полягає в тому, що більшість негативних наслідків та смертей через преєклампсію та еклампсію можна уникнути за допомогою профілактичних заходів та надання своєчасної та ефективної допомоги жінкам із цими ускладненнями.

Звертає на себе увагу мультифакторіальність механізмів розвитку ПЕ, таких як імунна дезадаптація, спадкова складова, патологічний апоптоз та некроз клітин трофобласту, розвиток синдрому запальної відповіді в організмі вагітної, метаболічні порушення ліпідного обміну, а також хронічна матково-плацентарна ішемія. Крім того, є дослідження, які у патогенезі преєклампсії виділяють роль дисбалансу ангіогенних факторів. Порушення інвазії трофобласту, неповна трансформація спіральних судин із залишками м'язової оболонки та виникаюча на фоні цього ендотеліальна дисфункція є базовими механізмами розвитку ПЕ. Враховуючи, що вищезазначені процеси відбуваються на ранніх етапах розвитку вагітності, важливими є розробка методів профілактики розвитку ПЕ, що впливають саме на ці ланки патогенезу.

За останні роки все більше значення надається плейотропним впливом, зокрема вазопротекторному ефекту кальцитріола і з'являються нові дослідження, присвячені вивченню ендотеліальної дисфункції при дефіциті вітаміну D (VD). Встановлено, що крім безпосередньої участі VD в ангиогенезі, у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту (NO) та активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), яка приймає участь у забезпеченні оптимальних умов гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі і порушення синтезу оксиду азоту в умовах VD дефіциту може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції. У патогенних умовах окислювального стресу спостерігається розпад NO і пригнічується його синтез, відповідно знижуючи біодоступність NO. Однак вітамін D протидіє активності окислювальних ферментів і посилює активність антиоксидантних ферментів, зокрема супероксиддисмутази. Крім того, VD пригнічується активність деяких прозапальних медіаторів, таких, як ФНО α та ІЛ-6, які є факторами, що приймають участь в розвитку патологічних змін ендотелію.

Наявність вітамін D рецепторів в органах репродуктивної системи, в т.ч. безпосередньо в матці, яєчниках, плаценті зумовлює його значення та ймовірність впливу на процеси овуляції, імплантації та формування матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Враховуючи вищенаведене, вивчення VD статусу у вагітних з ПЕ та взаємовідношень кальцитріолу з активністю деяких прозапальних цитокінів та станом кровообігу в матково-плодово-плацентарному комплексі (МППК), зокрема в маткових артеріях, є актуальним та перспективним напрямом в розробці нових методів прогнозування та профілактики ПЕ. Вивчення однонуклеотидного BsmI поліморфізму гена, що кодує рецептори вітаміну D, також представлено в даній роботі, є однією з головних складових персоналізованої сучасної медицини.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Матеріали дисертації є частиною комплексної науково-дослідницької програми кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету: «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрію і плацентарного

комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції та терапії», No державної реєстрації 0115 U006647. Автор є співвиконавцем теми.

Дисертація Кузьмин Н.В. є самостійно виконаною науково-дослідною роботою, яка базується на результатах досліджень, що проводились на клінічних базах ОНМЕДУ – КНП «Пологовий будинок No5» та КНП «ПБ No1» Одеської міської ради, деякі специфічні дослідження проводилися на базі ТОВ «Діагностичний центр «Євгеніка» м. Одеса.

На *першому етапі* автором проведено проспективне описово-оціночне вибіркове порівняльне дослідження вагітних з підтвердженим діагнозом преєклампсія (61 жінок) і жінок із фізіологічним перебігом вагітності в 3 триместрі (35 жінок) за методом «випадок-контроль». В обох групах визначалися рівень забезпеченості вагітних вітаміном D (VD), вивчалися кореляційні зв'язки рівня кальцитріолу в крові вагітних із рівнем деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (фактора некрозу пухлини - ФНПа, інтерлейкінів IL-1 β і IL-6) і показниками гемодинаміки за даними доплерометрії у фетоплацентарному комплексі. Крім того, з метою персоніфікації генетичних особливостей у жінок обох груп вивчали частоту розподілу BsmI (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D та генів, що відповідають за синтез вказаних прозапальних цитокінів.

До *другого етапу дослідження* увійшли 54 вагітні у терміні гестації 10 -12 тижнів із факторами ризику розвитку преєклампсії, в яких було діагностовано недостатність або дефіцит вітаміну D. На цьому етапі досліджували можливий вплив VD статусу на показники гемодинаміки в маткових артеріях в першому триместрі вагітності та можливість профілактики преєклампсії шляхом дотації вітаміну D. Усіх вагітних із факторами ризику розвитку преєклампсії та недостатністю вітаміну D було

поділено на дві групи: перша ПА (25 жінок) – отримувала профілактичну дозу ацетилсаліцилової кислоти та вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), друга ПВ (29 жінок) додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримувала 4000 МО колекальциферолу до нормалізації рівня VD з наступним зниженням дози до 2000 МО до завершення вагітності.

В роботі використані сучасні методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, імуноферментні, ультразвукові,

доплерометричні, антропометричні, функціональні, молекулярно-генетичні; математично-статистичні методи виконані на високому рівні.

Достовірність і новизна отриманих результатів

Достовірність й новизна отриманих результатів не викликає сумнівів. Дослідження виконані на репрезентативному матеріалі (150 осіб) із застосуванням сучасних методів статистичної обробки.

Робота має суттєву наукову новизну. Вперше до обстеження вагітних жінок з преєклампсією та з групи ризику щодо розвитку ПЕ запропоновано визначення статусу кальцидіолу та поліморфізму генів, що кодують рецептори VD та рецептори деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (IL1 β , IL6, ФНПа).

Вперше у жінок преєклампсією вивчено взаємозв'язок VD статусу із рівнем в крові жінок прозапальних цитокінів - IL1 β , IL6, ФНПа, активність яких має тісний зв'язок з розвитком ендотеліальної дисфункції.

Вперше вивчено взаємозв'язок між станом кровоплину в маткових судинах на різних термінах вагітності із рівнем кальцидіолу.

Вперше розроблено і рекомендовано проведення патогенетично обґрунтованого методу прогнозування та цільової профілактики преєклампсії на підставі визначення рівня кальцидіолу, поліморфізму генів, що кодують його рецептори і стану гемодинаміки в маткових артеріях в 1 триместрі вагітності, а також на прегравідарному етапі.

Якість використаних для дослідження методів, репрезентативність отриманих результатів.

Метою роботи було вдосконалення підходів щодо прогнозування і профілактики преєклампсії на основі комплексної клініко-генетичної оцінки асоціативного зв'язку деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та стану кровоплину в маткових судинах з рівнем кальцидіолу.

Визначені наукові завдання відповідають меті, а використані для дослідження методи цілком відповідають поставленим завданням. Результати дослідження є достовірними, практично значущими та мають суттєву наукову новизну. Загалом,

дисертаційне дослідження виконане на належному методологічному та науково-практичному рівні.

Практичне значення отриманих результатів

Визначення рівня вітаміну D на ранніх етапах вагітності, оптимально - на етапі прегравідарної підготовки, своєчасна корекція порушеного його статусу у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії дозволяє рекомендувати цей метод для прогнозування та профілактики прееклампсії.

Патогентично обґрунтованим та практично орієнтованим є, поряд з визначенням рівня 25(OH)D в сировотці крові, визначення однонуклеотидного BsmI-поліморфізму гену рецепторів VD, що дозволяє прогнозувати розвиток прееклампсії у жінок з поліморфізмом в умовах дефіциту кальцитріолу на доклінічному етапі.

Розроблений метод профілактики прееклампсії шляхом корекції недостатності або дефіциту VD може бути рекомендованим до широкого застосування в практичній діяльності як в програмі прегравідарної підготовки жінок з групи ризику розвитку ПЕ, так і з ранніх строків вагітності на додаток до існуючих методів.

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, Миколаєва та Херсону, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та на курсах тематичного удосконалення.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Дисертація викладена на 160 сторінках тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 161 найменування (52 – кирилицею, 109 – латиницею) і займає 28 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 19 рисунками, які займають 15 цілих сторінок.

За результатами наукового дослідження опубліковано 14 статей, з них 7 – англійських, 5 – в переліку Scopus; отримано 3 патенти та видано методичні рекомендації.

При аналізі тексту дисертаційної роботи встановлено, що вона має класичну структуру, усі розділи логічно витікають та доповнюють один одного.

Перелік використаних літературних джерел складений відповідно до вимог ДСТУ/ГОСТ 7.1:2006 «Бібліографічний запис, бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

За якістю та стилем викладення складу дисертаційного матеріалу в тексті дисертації та автореферату робота цілком відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт. Втім, здобувачу не вдалося уникнути деяких опісок та граматичних помилок, які прикро вражають, але суттєво не впливають на рівень роботи.

В плані дискусії хотілося б одержати від дисертанта відповіді на такі запитання:

1) Чи враховували ви в своїй роботі ранню та пізню маніфестацію ПГ?

2) У вашому дослідженні з метою профілактики ПЕ на додаток до ацетилсаліцилової кислоти ви додавали кальцитріол.


За рекомендаціями ВООЗ, також рекомендується дотація кальцію.

Яким чином ви виконували дану рекомендацію?

Загальний висновок

Дисертація Кузьмин Наталії Василівни на тему «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розитку прееклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргентної профілактики» є самостійною завершеною науковою роботою, що розв'язує важливу науково-прикладну проблему розробки диференційованих патогенетично обґрунтованих підходів до прогнозування і профілактики прееклампсії на основі вивчення особливостей вітамін Д статусу, його кореляційних зв'язків з деякими маркерами ендотеліальної дисфункції, поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну Д і прозапальних цитокінів, таким чином позитивно впливаючи на перинатальні результати. Дисертаційна робота Кузьмин Наталії Василівни за своєю актуальністю, обсягом досліджень, одержаними результатами, практичній значимості та новизні цілком відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт щодо на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 14.01.01 – «акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент,
завідувач кафедрою акушерства, гінекології
та медицини плода Національного
університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика,
д.мед.н., професор,
Заслужений лікар України

 С.І. Жук

*Ученый секретар,
К.М.М., доктор*

