

Рецензія

на дисертаційну роботу Кузьмин Наталії Василівни
на тему «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку
пreekлампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної
профілактики»

*на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – "Медицина"*

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, а саме вдосконаленню підходів щодо прогнозування і профілактики пreekлампсії на основі комплексної клініко-лабораторної оцінки асоціативного зв'язку деяких маркерів ендотеліозу та стану кровоплину в маткових судинах з рівнем кальцидіолу.

По Україні спостерігається 74,6 випадків гіпертензії на 1000 пологів, пов'язаної із вагітністю, при цьому в Одеському регіоні цей показник вище, ніж в середньому по країні та дорівнює 85,6 випадків на 1000 пологів. Випадки пreekлампсії при цьому складають 39,3 на 1000 пологів по Україні, та 39,6 в Одеській області.

Вагітність супроводжується певними адаптаційно-компенсаторними змінами, що забезпечують нормальне функціонування органів та систем вагітної і внутрішньоутробного плода. Певні зміни стосуються системного периферійного опору судин, об'єму циркулюючої крові, які призводять до збільшення навантаження на серцево-судинну систему. В той же час відбувається подразнення ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до виділення вазоактивних речовин, а саме вазодилітаторів, які забезпечують компенсаторні зміни у мікроциркуляторному руслі та адаптацію до вагітності. В цих умовах відбувається ремоделювання спіральних судин матки із вазоконстрикторного типу у вазодилітуючий тип – плацентарні судини, де м'язова та ендотеліальна оболонка відсутні. Під час плацентації ендотеліальні клітини заміщуються трофобластом, а м'язова тканина -

фібриноїдом, що забезпечує пружність судин, при цьому останні не реагують на речовини, що призводять до вазоспазму та артеріальної гіпертензії в судинах із м'язовою оболонкою. Таке ремоделювання обумовлює нечутливість судин плаценти до факторів, що призводять до вазоспазму та ішемії, що, у свою чергу, забезпечує фізіологічний перебіг вагітності. Саме порушення процесів ангиогенезу, ремоделювання судин матково-плацентарного кола кровообігу на 1-му та 2-му етапах інвазії трофобласту, згідно з останніми даними, лежать в основі формування та розвитку прееклампсії. В цих умовах судини трофобласту стають чутливими до вазоконстрикторів, відбувається централізація кровотоку в плаценті, що призводить до крововиливів в першому триместрі вагітності із відшаруванням хоріону, формуванням у подальшому плацентарного синдрому, який ще більше ускладнює перебіг вагітності, та призводить до різних гестаційних ускладнень, в тому числі і прееклампсії.

Ендотеліальна дисфункція, яка є одним з головних патогенетичних складових прееклампсії, супроводжується вивільненням прокоагулянтних речовин, запуском каскаду мікротромбозів та системних ішемічних порушень в різних органах і системах вагітної жінки. Важливу роль у патогенезі формування ПЕ відіграють імунологічні фактори. Взаємодія між децидуальними лейкоцитами та трофобластом, що здійснює інвазію, є основним фактором нормального плацентарного розвитку, який може бути порушений через імунну дезадаптацію.

Не останню роль в розвитку ПЕ відіграє й оксидативний стрес. Так, при нормальному розвитку вагітності спостерігається підвищення оксидативного стресу та активності ліпідної пероксидази. Поряд з цим підвищується антиоксидантна активність, яка регулює процеси перекисного окислення ліпідів та мінімізує їх вплив на судини та органи як вагітної так і плоду. У вагітних із прееклампсією процеси в системі антиоксидантного захисту є також порушеними.

Актуальність вивчення патомеханізмів прееклампсії залишається важливістю її ролі та значенням у розвитку таких вагомих акушерських ускладнень, як плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, антенатальна загибель плоду, передчасні пологи, народження дітей з екстремально низькою масою тіла, еклампсія і т.д.

Враховуючи важкість ускладнень гестаційного процесу при прееклампсії та досить обмежені можливості медикаментозної корекції цього патологічного стану, доцільним є розробка нових методів її прогнозування та профілактики. Патомеханізми розвитку прееклампсії продовжують активно вивчатися, постійно проводяться пошук нових методів саме прогнозування та профілактики захворювання на доклінічному етапі. Патомеханізми розвитку прееклампсії продовжують активно вивчатися, постійно проводяться пошук нових методів саме прогнозування та профілактики захворювання на доклінічному етапі, оскільки боротьба з патологією, що вже сформувалася, як і раніше передбачає розродження вагітної. Гетерогенність ПЕ зумовлює важкість її прогнозування і предикції, але саме це є важливим кроком покращення перинатальних наслідків в глобальному розумінні.

Останні десятиліття увагу дослідників привертають плейотропні ефекти кальцитріолу, значення яких у розвитку захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, шкірних та онкологічних захворювань відводиться одна з провідних ролей на підставі достатньої кількості зібраних наукових даних.

Так, на даний час безумовне підтвердження отримали відомості про здатність вітаміну D брати участь в регуляції процесів ангіогенезу, клітинного апоптозу, імунологічних реакціях, у формуванні синдрому системної запальної відповіді та інших фізіологічних і патологічних процесів в організмі людини. профілактики даної патології на доклінічному етапі. Досить вивченими серед плейотропних ефектів вітаміну D є його участь в інвазії трофобласту при першій та другій хвилі, а також безпосередній вплив

як на клітинний так і на гуморальний ланки імунітету, що є досить важливим як для імплантації і плацентації, а й в подальшому функціонуванні матково-плацентарно-плодової системи. Таким чином, забезпеченість кальцитріолом організму вагітної жінки може бути віднесено до одного з умов фізіологічного перебігу вагітності, а вивчення взаємозв'язку певних біомаркерів ендотеліальної дисфункції і розвитку прееклампсії з дефіцитом вітаміну Д - до перспективних напрямів попередження розвитку ПЕ.

Саме наявність вітамін D рецепторів в органах репродуктивної системи і безпосередньо в плаценті, поліфункціональність вітаміну D свідчать про його можливу участь в патогенетичних механізмах формування і розвитку різних ускладнень гестаційного процесу. Тому визначення його ролі у формуванні прееклампсії на фоні ендотеліальної дисфункції є раціональним кроком в спробах сформувані нові методи прогнозування та профілактики даної патології на доклінічному етапі.

Враховуючи зазначене, представлена наукова робота є практично орієнтованою не тільки з точки зору визначення вітамін D статусу, а і вивчення та з'ясування взаємозв'язку між рівнем вітаміну D з показниками доплерометричного дослідження маткових артерій у терміні 11-13 тижнів вагітності; цей факт має велике прогностичне значення і дозволяє проводити своєчасні профілактичні заходи шляхом простої корекції дефіциту кальцитріолу. Вивчення одонуклеотидного Bsm1-поліморфізму гена, що кодує рецептори кальцитріолу, наголошує на необхідності персоналізованого підходу до прогнозування та предикції захворювання, що є складовою сучасної концепції системи охорони здоров'я.

Обсяг проведених досліджень, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій є забезпеченими достатнім клінічним матеріалом; за матеріалами досліджень опубліковано 19 статей та тез, серед яких 7 - у базі Scopus. Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням сучасних методів статистичної обробки даних

з урахуванням нормальності розподілу даних та кількісних характеристик груп дослідження.

Дисертаційна робота здобувача є вагомою та наукові положення роботи являють суттєву новизну. Зокрема, в роботі вперше до обстеження вагітних жінок з прееклампсією та з групи ризику щодо розвитку ПЕ запропоновано визначення статусу кальцидіолу та поліморфізму генів, що кодують його рецептори; вперше вивчено ймовірний взаємозв'язок рівнів деяких маркерів ендотеліозу і кальцидіолу у жінок прееклампсією; вперше вивчено ймовірний взаємозв'язок між станом кровоплину в маткових судинах на різних строках вагітності із рівнем кальцидіолу.

Важливим результатом дисертаційної роботи є розробка методу догравідарної підготовки вагітних групи ризику розвитку прееклампсії шляхом визначенням рівня показників 25(OH)D в сировотці крові та однонуклеотидного *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів VD на етапі планування вагітності та корекції дефіцитного стану дотацією препаратів колекальцифіролу у поєднанні із вітамінно-мінеральним комплексом.

Робота має науковий і практичний напрямок, слід додатково зазначити високій ступінь оригінальності. Теоретичні та практичні положення впроваджені в роботу навчальних і лікувальних закладів. У цілому робота характеризується позитивно, суттєвих зауважень немає але, в порядку дискусії є декілька питань:

1. Який з механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при ПЕ ви пов'язуєте з дією кальцитріолу?
2. Яку тривалість призначення вітамінно-мінерального комплексу і холекальциферолу Ви пропонували жінкам групи ризику ПЕ? Чим пояснюється обрана тактика призначення холекальциферолу?

Таким чином, дисертаційна робота Кузьмин Н.В. на тему «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики», є завершеним науковим дослідженням; за своєю

актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, одержаними результатами та новизною цілком відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», а Кузьмин Наталія Василівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри акушерства
та гінекології №1
ОНМедУ, д.мед.н., професор

 Гладчук І.З.

