

Рецензія

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 222 – «Медицина»

Дисертаційна робота Кузьмин Н.В. присвячена актуальному науковому завданню сучасного акушерства - прогнозуванню та профілактиці преєклампсії, зниженню акушерських та перинатальних ускладнень при цій патології. Преєклампсія значно ускладнює гестаційний період: збільшує ризик розвитку передчасного відшарування плаценти, мікроангіопатій, інсульту, затримки внутрішньоутробного росту плода, материнських та перинатальних втрат.

Не дивлячись на значну кількість наукових робіт у вітчизняній та зарубіжній літературі, більшість з них присвячена вивченню лікування преєклампсії, а також впливу даної патології на частоту материнської і перинатальної захворюваності та смертності. Досить немає єдиної точки зору на патогенетичні механізми розвитку преєклампсії і лікування патології, яка вже сформована, вважається малоперспективним. У зв'язку з цим, представляє певний інтерес вивчення методів прогнозування та доклінічної профілактики преєклампсії в аспекті можливостей зниження перинатальних ускладнень, починаючи з етапу прегравідарної підготовки.

Серед патогенетичних теорій формування та розвитку преєклампсії в даний час увага приділяється ендотеліальній дисфункції, імунній дезадаптації, спадковій складовій, цитокіновій регуляції гестаційного процесу, патологічному апоптозу і некрозу трофобластів та розвитку синдрому запальної відповіді в організмі вагітної, метаболічним порушенням ліпідного обміну, пов'язаним з токсичним впливом ліпопротеїдів, плацентарній ішемії. У рамках плацентарної теорії розвитку преєклампсії, перспективним є вивчення ролі імунної реактивності у її розвитку, зокрема це стосується цитокінової гіпотези індукції

артеріальної гіпертензії. Практично при всіх перерахованих можливих механізмах розвитку прееклампсії формується синдром плацентарної ішемії з дисбалансом вазоконстрикторів та вазодилататорів, про- та антикоагуляційного потенціалів, про- та антизапальних цитокінів.

Прогнозування та профілактика прееклампсії є важливою метою в справі зниження та попередження материнської смертності і захворюваності в глобальному розумінні, оскільки в даний час накопичено достатньо наукових даних про довгострокові наслідки прееклампсії у вигляді важкої серцево-судинної патології, неврологічних захворювань та ін. з погіршенням якості життя, втратою працездатності та інвалідністю.

З погляду на мультифакторіальність генезу прееклампсії, бачиться перспективним обраний дисертантом напрямок вивчення можливого впливу на її розвиток гормональної системи вітамін D / рецептори вітаміну D, для функціонування якої притаманні численні плейотропні ефекти, пов'язані з наявністю рецепторів до кальцитріолу в багатьох органах і тканинах. Зокрема, рецептори до кальцитріолу виявлені у яєчниках, у матці, у молочних залозах та безпосередньо у плаценті.

За даними досліджень останніх років, оптимальний рівень вітаміну D в крові є однією з умов, по-перше, для нормального функціонування яєчників та забезпечення фолікулогенезу, по-друге, для повноцінної овуляції та гормональної підтримки другої фази менструального циклу. Відомо, що для вдалого процесу запліднення також є важливим стан ендометрія. Наявність в ньому хронічних запальних змін, порушення рецептивності, різні види гіперплазії або «тонкого» едометрія, за останніми даними, можуть бути пов'язані з недостатністю кальцитріолу, що призводить до патологічної інвазії трофобласту, формуванню малої площі матково-плацентарного кровообігу і, як наслідок, до розвитку первинної плацентарної дисфункції і пізніше, до розвитку прееклампсії.

Вищесказане зумовлює актуальність обраної дисертанткою теми дослідження, а вивчення можливих механізмів розвитку прееклампсії з погляду

забезпеченості організму вагітної жінки кальцитріолом та його взаємозв'язків з деякими цитокіновими маркерами ендотеліальної дисфункції і гемодинамічними характеристиками басейну маткових артерій є новим підходом в цьому напрямку.

Відомо, що гемодинамічні зміни в маткових артеріях у першому триместрі вагітності є предиктором розвитку прееклампсії. Дисертантом вперше вивчено та встановлено взаємозв'язок між рівнем кальцитріолу в крові і пульсаційним індексом в маткових артеріях в першому триместрі вагітності, що свідчить про практичну орієнтованість роботи. Вивчення експресії прозапальних цитокінів та оцінка асоціативних зв'язків вітаміну Д з активністю таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни-1 та -6, що проведені дисертантом, підкреслюють значення синдрому запальної відповіді в генезі прееклампсії, є обґрунтованим та перспективним напрямом в предикції її розвитку шляхом коригування вітамін Д статусу в разі його порушення.

Крім вивчення вітамін Д статусу, його взаємозв'язку з прозапальними цитокінами та станом гемодинаміки в басейні маткових артерій, дисертантом проведено вивчення можливості профілактики розвитку прееклампсії шляхом корекції вітамін Д дефіциту, що призвело до покращення перинатальних результатів.

Обсяг та характер досліджень, у тому числі й молекулярно-генетичних, кількість обстежених клінічних груп пацієнтів забезпечують обґрунтованість висновків. У роботі використані сучасні інструменти і методи статистичного аналізу параметричних та непараметричних показників, які дозволили не тільки сформулювати висновки, а й надати практичні рекомендації.

Враховуючи зазначене, представлена дисертаційна робота, метою якої є покращення акушерських результатів у вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії на основі комплексної клініко-лабораторної оцінки асоціативного зв'язку деяких цитокінових маркерів ендотеліальної дисфункції та стану кровоплину в маткових судинах з рівнем кальцидіолу, вдосконалення підходів

щодо прогнозування і профілактики прееклампсії, є актуальною і практично орієнтованою.

Наукова та теоретична новизна представленого дослідження безсумнівна. Отримані додаткові дані щодо перебігу вагітності та пологів у жінок з прееклампсією. Вперше у цієї когорті вагітних оцінений статус вітаміну D, його взаємозв'язки з прозапальними цитокінами, перебігом вагітності та станом новонароджених. Доведено, що порушений статус вітаміну D у жінок з прееклампсією сприяє розвитку інших гестаційних ускладнень, негативно впливає на термін виношування вагітності, спосіб розродження. Вперше визначено, що розвиток прееклампсії пов'язаний з поліморфізмами генів, що кодують рецептори вітаміну D, IL6, IL1 β . Вперше оцінена ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику щодо розвитку прееклампсії при застосуванні методу профілактики із додатковою до вітаміно-мінеральних комплексів і аспірину саплементациєю колекальциферолу.

Практичне значення запропонованої роботи полягає в тому, що для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів рекомендовані прогностичні маркери розвитку прееклампсії у жінок групи ризику та оптимізована схема профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Структура роботи, виклад матеріалу та оформлення здійснені відповідно до вимог, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Висновки відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації доцільно використовувати в широкій клінічній практиці.

Основні результати, положення, висновки та рекомендації дисертації достатньо представлені на наукових вітчизняних та міжнародних форумах, у 19 друкованих працях, у т.ч. англomовних і 7 з них індексовані в системі SCOPUS.

Принципових зауважень до роботи не маю. Є поодинокі стилістичні помилки в тексті, які суттєво не впливають на загальну оцінку.

При рецензуванні роботи виникли наступні запитання:

1. У практичній роботі з метою прогнозування прееклампсії доцільно визначати лише рівень кальцидіолу, чи слід визначати й поліморфізми генів, що кодують рецептори вітаміну D, IL6, IL1 β ?
2. На Вашу думку, чи слід оцінювати рівень кальцидіолу в динаміці вагітності при вихідній недостатності вітаміну D?
3. Чи потрібно коригувати дозу саплементації колекальциферолу впродовж вагітності?

Висновок

Дисертаційна робота Кузьмин Н.В. на тему «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики» є самостійно виконаною науково-дослідною роботою, яка має наукову, теоретичну та практичну новизну, виконана на сучасному методологічному рівні та вирішує конкретне наукове завдання акушерства щодо покращення акушерських та перинатальних результатів у вагітних групи ризику прееклампсії, відповідає п. 10 «Вимог до рівня наукової кваліфікаційної роботи» «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», а Кузьмин Наталія Василівна заслуговує на присудження цього наукового ступеня.

Рецензент

професор кафедри акушерства
та гінекології Одеського національного
медичного університету МОЗ України,
професор, д.мед.н



О. М. Носенко