

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора А.М. Громової на дисертацію Шелест Наталії Валеріївни «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 222«Медицина», спеціалізація: «Акушерство та гінекологія».

Актуальність теми дисертації.

Зниження акушерської патології та поліпшення перинатальних наслідків багато в чому визначає необхідність розробки оптимальної тактики прогнозування та ведення пологів, які представляють важливий етап реалізації репродуктивної функції. Характер пологової діяльності, її розвиток залежить від біологічної готовності до пологів, яка відіграє значиму роль у забезпеченні нормального перебігу спонтанних пологів. Кінцевим результатом визначення готовності є «зрілість» шийки матки. Думка відносно того, що шийка матки пасивна під час пологів і розкривається за рахунок скорочення тіла матки – не відповідає дійсності. Тільки фізіологія і патологія СДМ в більшості визначається готовністю пологових шляхів до розродження. Пологи при «зрілій» шийці матки протікають значно краще із нижчим ланцюгом ускладнень, як для матері так і для новонародженого.

Тому для підготовки шийки матки до індукції пологів історично розроблялися різні методи: медикаментозні і гормональні препарати (введення естрогенів) та вплив на енергетичний фон і обмін (глюкозо-естрогено-вітаміно-кальцієвий фон). Доведено, що застосування останнім часом ПГЕ-2 безпосередньо впливає на шийку матки, «запускаючи» ендогенний синтез простагландинів в шийці матки. Сучасний стан даної проблеми диктує пошук нових шляхів вивчення патофізіологічних механізмів комплексної біологічної та морфологічної трансформації шийки матки в кінці вагітності і на початку пологів, згідно з

визначенням ВООЗ саме «зрілість» шийки матки є визначальним фактором сприятливого прогнозу пологів.

На сучасному етапі досить чітко встановлено, що пологи є результатом складних взаємодій в системі «мати- плацента- плід», які сприяють виношуванню вагітності, адекватному розвитку плода та пологової діяльності.

Незважаючи на те, що питання преіндукції та індукції пологів широко обговорюється в літературі, але єдиної думки в розумінні цієї проблеми немає.

«Незрілість» шийки матки при доношеній вагітності сприяє підвищенню частоти показань до абдомінального розродження, є предиктором формування органічного ураження ЦНС у дітей, особливо при екстремому оперативному розродженні. Більшість робіт присвячені аналізу наслідків пологів у першо- або повторнонароджуючих жінок з ускладненнями гестації, обтяженим акушерським анамнезом, однак до теперішнього часу не достатньо з'ясовані причини «неготовності» пологових шляхів у першонароджуючих жінок репродуктивного віку з фізіологічним перебігом вагітності.

З позицій перинатального акушерства своєчасна раціональна преіндукція, можливість спонтанного початку пологів саме у першонароджуючих жінок мають особливе значення.

Серед механізмів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, недостатньо вивчені патогенетичні предиктори «зрілості» шийки матки, біологічні можливості яких сприяють її «дозріванню».

Таким чином, підвищення ефективності прогнозування, діагностики та корекції готовності пологових шляхів є надто актуальним. Розв'язанню цих наукових і практично значущих питань присвячені дослідження Н.В. Шелест, які подані в дисертації.

Зв'язок теми дисертації із державними та галузевими науковими програмами. Роботу було виконано відповідно до планової науково-

дослідної теми кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету: «Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів» (Державний реєстраційний номер 0120U104500), яка є компонентом комплексної науково-дослідної роботи ХНМУ.

Наукова новизна дослідження сформульована в дисертації, обґрунтована результатами проведених авторкою досліджень. Дисертанткою виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки. Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

Встановлено, що процес «дозрівання» шийки матки у першовагітних жінок при доношеній вагітності супроводжується вираженими змінами регуляторних ефектів релаксину, що характеризуються зміною балансу протеолітичних й антипротеолітичних ферментів, цитокінового статусу, метаболізму компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини, зміною вмісту в сироватці крові вільних амінокислот, що беруть участь у формуванні релаксину.

Сукупність отриманих результатів (щодо патогенетичної значимості релаксину, особливостей його регуляторних можливостей з системною продукцією цитокінів, протеолітичних ферментів, протеогліканів на різних етапах підготовки організму до пологів) можна кваліфікувати як нове рішення актуальної наукової задачі.

Отримані результати про патогенетичні ланки формування «зрілої» шийки матки дозволили автору розробити сучасний комплексний метод преіндукції пологів. Показано, що застосування комплексної преіндукції сприяє покращенню стану шийки матки, розвитку регулярної пологової діяльності, зниженню частоти оперативного розродження, зменшенню показників перинатальної захворюваності та смертності.

Ступень обґрунтованості та достовірності положень. Обсяг клінічних спостережень, розподіл пацієток на групи є достатнім для

вирішення поставлених завдань і адекватним для досягнення мети. Методичне забезпечення роботи характеризується достатньо високим рівнем із застосуванням сучасних клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних та імунологічних досліджень, що відповідає вимогам щодо наукових досліджень в галузі клінічної медицини і є надійною гарантією достовірності й обґрунтованості висновків.

Практична значимість результатів дослідження полягає в обґрунтуванні фізіологічних взаємовідносин релаксину та імунобіологічних факторів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів. На підставі отриманих теоретичних даних автором виділені діагностичні маркери оцінки стану шийки матки у пацієток групи ризику. Розроблено та запропоновано в клінічну практику новий спосіб прогнозування «дозрівання» шийки матки в процесі підготовки організму до пологів на підставі визначення вмісту релаксину в сироватці крові першовагітних жінок (Патент № МПК:G01N 33/53 «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»).

Результати дослідження отримали достатнє впровадження в практичну роботу та у навчальний процес. Враховуючи доступність і перспективність запропонованих пропозицій даної роботи, можна рекомендувати проведення діагностичних та лікувальних заходів в практику акушерських стаціонарів та жіночих консультацій. Отримані результати роботи достатньо апробовані та позитивно оцінені. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 4 - у фахових виданнях (1 – у зарубіжному), 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель. Наукові праці з необхідною повнотою відображають основний зміст і положення дисертаційної роботи.

Оцінка змісту роботи, висновків та рекомендацій. Дисертаційна робота побудована традиційно і складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного покажчика з 245 посилань.

Матеріали дисертації ілюстровані таблицями, які відображають зміст дисертації. Фактичний матеріал викладений в логічній послідовності, чітко, лаконічно.

У вступі докладно обґрунтовано актуальність і важливість теми, висвітлюється сучасний стан проблеми підготовки пологових шляхів до пологів, її значення в сучасному акушерстві та методи оптимізації підходів до підготовки шийки матки. Завдання дослідження чітко сформульовані.

Розділ «Огляд літератури» складається із трьох підрозділів, в яких наведено сучасний стан механізмів підготовки організму жінки до пологів та сучасні аспекти преіндукції пологів. На основі літературних даних автором аргументовано та визначено невирішені питання, обґрунтована доцільність проведення даного дослідження.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить детальний опис обраних методик, які є сучасними та адекватними поставленим меті та завданням. Подано загальну характеристику з ретельним аналізом, як екстрагенітальної так і гінекологічної патології. Авторка справедливо вказує, що висока частота екстрагенітальної патології відіграє негативну роль у формуванні «пологової домінанти» обстежених вагітних. Авторка спостерігала за 115 першовагітними жінками у терміні гестації 38-40 тижнів. До основної групи увійшли 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою E.N.Bishop). Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних, які мали «зрілу» шийку матки (9-13 балів за шкалою E.N.Bishop). На процес підготовки шийки матки до пологів впливають пізній репродуктивний вік, обтяжений соматичний і гінекологічний анамнези, ускладнений перебіг вагітності. Для досягнення поставленої мети в роботі використані клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, імунологічні методи дослідження. Авторка ретельно підійшла до обрання методів дослідження, які дозволяли виконати поставлену мету і завдання. Статистична обробка результатів спостереження виконана автором за допомогою сучасних програм.

Третій розділ присвячено результатам клініко-лабораторного обстеження вагітних зі «зрілою» шийкою матки. В результаті обстеження вагітних контрольної групи зі «зрілою» шийкою матки були отримані контрольні параметри імунологічних, біохімічних показників, які дозволили в подальшому використовувати їх як нормативні. Практично вперше в повному обсязі дисертанткою досліджені процеси «дозрівання» шийки матки. Ретельно було визначено доплерометричні параметри гемодинаміки кровопостачання шийки матки в залежності від її «зрілості», оцінені маркери метаболічних процесів сполучної тканини (гідроксипроліни, ГАГ), визначені значення металопротеаз у дестабілізації структури протеогліканів, що впливають на стан шийки матки. Активно заслуговує на увагу визначення рівня «гормону пологів» - релаксину, доведена його роль в преіндукції пологів: в механізмі «дозрівання» шийки матки. Отримано імунологічні, біохімічні, показники концентрації релаксину при «зрілій» шийці матки (361,8 - 38,4 пг/мкм). Авторка широко представила визначений нею амінокислотний спектр, який бере участь у формуванні релаксину змінювати роль в механізмі «дозрівання» шийки матки.

Четвертий розділ присвячений клінічній характеристиці обстежених вагітних з «незрілою» шийкою матки. Було встановлено, що «незріла» шийка матки зустрічається у вагітних пізнього репродуктивного віку з обтяженим гінекологічним анамнезом, наявною екстрагенітальною патологією. Отримані результати свідчать про те, що при «незрілій» шийці матки мають місце зміни в продукції біорегуляторів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, а також є важливою ланкою в загальному ланцюгу молекулярних змін при дозріванні шийки матки. При вивченні показників метаболізму сполучної тканини виявлена низька метаболічна активність сполучної тканини шийки матки. Дослідження рівня релаксину дозволили авторці розцінювати сироватковий релаксин як предиктор біологічної готовності організму до пологів. Причиною «незрілості» шийки матки є недостатня кількість протеолітичних ферментів (ММП), які розщеплюють

компоненти позаклітинного матриксу. Для дозрівання шийки матки необхідний певний баланс прозапальних цитокінів. Заслуговує на увагу запропонована авторкою експертна система на теорії Байєса для діагностики «зрілості» шийки матки та вибору преіндукції та індукції пологової діяльності.

П'ятий розділ відображає порівняльну ефективність преіндукції пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки залежно від методу преіндукції. Виявлені патогенетичні механізми дозволили автору застосувати в комплексі преіндукції пологів засоби, які впливають на релаксин і підвищують активність обмінних процесів на регуляторному рівні.

Проведена оцінка ефективності преіндукції пологів запропонованою схемою у вагітних з «незрілою» шийкою матки, що сприяла дозріванню шийки матки до ступеня «зріла», своєчасному розвитку регулярної пологової діяльності, фізіологічному перебігу пологів. Проведене дослідження показало, що комплексна терапія є з включеними до ПГЕ2 L-аргініну аспартату, L-глутаміну, L-цистеїнілу. Слід зазначити, що застосування запропонованої схеми було протягом 24 годин у 55 % вагітних, тобто у 1,5 рази частіше діагностували «зрілу» шийку матки. Важливо, що запропонований комплекс сприяв 82,5 % випадків провести пологи через природні статеві шляхи, знизити оперативне розродження; кесарів розтин – з 28,6 – до 15 % , накладених акушерських щипців, та вакуум-екстракцій з 5,7 до 2,5 %, має більш ранній і стабільний ефект порівняно з традиційним лікуванням.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дисертації» написаний грамотно, обґрунтовано і проведено аналіз власних результатів і розкрито нові підходи до діагностики та корекції, що проводиться для підготовки до пологів.

Отримана позитивна динаміка клінічного перебігу пологів корелювала з позитивними змінами біохімічних та імунологічних показників. Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів щодо обміну колагену.

Нормалізація імунологічних показників призводить до посилення експресії протеолітичних ферментів, тим самим сприяє «дозріванню» шийки матки з подальшим розвитком пологової діяльності. Нормалізація амінокислотного дисбалансу в сироватці крові супроводжується покращенням трофіки шийки матки та процесів її «дозрівання».

Можна стверджувати, що в процесі підготовки організму до пологів релаксин сприяє «дозріванню» шийки матки шляхом регуляції механізмів внутрішньо- і міжклітинних взаємодій. Отримані результати дослідження дозволяють розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів, а також підібрати ефективні методи преіндукції пологів. Застосування комплексного патогенетично обґрунтованого лікування поліпшило результати преіндукції пологів у першовагітних. Метод є ефективним для повноцінного «дозрівання» шийки матки та створення умов для природного розродження.

Висновки та практичні рекомендації цілком витікають із матеріалів дисертаційного дослідження, в них міститься розв'язання усіх поставлених завдань.

Список літератури оформлений відповідно до вимог ДАК МОН України, основна частина джерел сучасні.

Принципових недоліків дисертаційна робота не має. Є поодинокі стилістичні помилки. Виявлені недоліки не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

Для дискусійного обговорення вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. Чому серед різноманітних регуляторів фізіологічних процесів підготовки організму до пологів Вами обрано для дослідження саме гормон релаксин?
2. В чому полягають біологічні функції амінокислот в процесах преіндукції пологів?

Висновок. Дисертаційна робота Шелест Наталії Валеріївни «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація: «Акушерство та гінекологія» за своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, які мають важливе теоретичне і практичне значення, повністю відповідає вимогам до дисертацій, за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та 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, повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України N167 від 6 березня 2019 року, які пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професорка,
завідувачка кафедри акушерства і гінекології №1
Полтавського державного медичного
університету МОЗ України

 А.М. Громова

