

**ВІДГУК****Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора****Туманової Лариси Євгенівни****на дисертаційну роботу Колесник Наталії Миколаївни****«ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ****НЕДОСТАТНОСТІ»**

**подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство і гінекологія**

***Актуальність теми***

Передчасні пологи є важливою проблемою не лише сучасного акушерства, але і неонатології та медицини в цілому. Передчасна пологова діяльність, що є результатом потужних змін в материнському організмі та плодово-плацентарному комплексі, спричинює народження недоношеної дитини та численні, часом тяжкі, розлади дитячого здоров'я. Одним із потужних чинників передчасних пологів є істміко-цервікальна недостатність – безболісне вкорочення та розкриття шийки матки до 37 тижнів вагітності. Дослідженнями останніх років доведено, що стан шийки матки має важливе значення в забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності та пологів. Як відомо, в основі структурних змін шийки матки, які обумовлюють її передчасне дозрівання, лежить активний метаболічний процес, який стосується компонентів позаклітинного матриксу шийки і характеризується зниженням загальної кількості колагену, збільшенням швидкості його деградації і підвищенням активності колагенолітичних ферментів в шийці матки (R.Bittar, 2009).

Гучні дослідження R.Romero et al.(2011-2012) продемонстрували не лише можливість та доцільність діагностики ІЦН в 18-20 тижнів, але й довели ефективність препаратів натурального прогестерону для

попередження асоційованих з нею передчасних пологів. Проте незважаючи на широке впровадження рутинної цервікометрії, в Україні близько 15-20% передчасних пологів є наслідком ІЦН.

Сучасні способи корекції ІЦН після 22 тижнів включають призначення вагінальної форми натурального прогестерону та встановлення акушерського песарію. Проте застосування такої тактики не завжди є успішним, частим ускладненням є розрив плодових оболонок, що робить пологи неминучими.

З цієї точки зору вибір теми, мета та завдання дисертаційного дослідження є цілком виправданими, тому що спрямовані на вирішення актуальної задачі сучасного акушерства - зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю шляхом визначення її патогенетичного варіанту та удосконалення терапії.

#### ***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.***

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика «Дослідження факторів безпліддя та перинатальних ускладнень у хворих з порушеннями репродуктивної функції з метою удосконалення та розробки (оптимізації) стандартів діагностики і лікування зазначених патологій» (№держреєстрації теми 0105U003861).

#### ***Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, які сформульовані в дисертаційній роботі.***

Аналізуючи дисертаційну роботу, є підстави стверджувати, що дисертант досягнув поставленої мети. Автором застосовано сучасні методи дослідження, які виконано на достатньому клінічному матеріалі. Отримані результати обґрунтовані, висновки і практичні рекомендації логічно впливають з результатів і аналізу проведених досліджень. Високий методологічний рівень використаних клініко-лабораторних,

інструментальних та статистичних методів досліджень свідчить про вірогідність отриманих результатів та доведення ефективності практичних рекомендацій. Кількість та контингент обстежених, обсяг та якість виконаних досліджень цілком відповідають поставленій меті і дають змогу виконати всі завдання дослідження.

### ***Наукова новизна досліджень.***

Розглядаючи наукову новизну роботи, варто підкреслити, що авторові вдалося виділити анамнестичні та лабораторні відмінності різних варіантів ІЦН, розширивши дані про патогенез цього ускладнення залежно від цервікальної концентрації ІЛ-8. Доведено, що ІЦН на тлі нормального вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизі більш часто є асоційованою з носійством антифосфоліпідних антитіл, а з високим вмістом ІЛ-8 – з запальними процесами в піхві та порушенням біоценозу. Важливим моментом новизни є вивчення динаміки показників перекисного окислення ліпідів на тлі традиційного лікування ІЦН з застосуванням акушерського парію, а саме – наростання активності окислення, що підвищує ризик як передчасної пологової діяльності, так і передчасного розриву плодових оболонок. В сукупності це дозволило науково обґрунтувати удосконалений комплекс терапії вагітних з запальними змінами цервікального слизу, а саме – включення до їх терапії нестероїдного протизапального засобу.

### ***Практичне значення отриманих результатів.***

Виконана дисертаційна робота має практичне значення, оскільки автором окреслено та обґрунтовано клінічні показання для обстеження вагітних з ІЦН на цервікальну концентрацію інтерлейкінів, концентрацію антифосфоліпідних антитіл та співвідношення продуктів перекисного окислення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту. вроджені та набуті тромбофілії. Для практичної охорони здоров'я має значення роль визначення цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 для вибору тактики



лікування та оцінки його ефективності. Продемонстровано ефективність запропонованого діагностично-лікувального комплексу, що дозволило знизити частоту передчасних пологів, у тому числі – спричинених передчасним розривом плодових оболонок, а також попередити септичні післяпологові ускладнення.

### *Обсяг і структура дисертації.*

Дисертаційну роботу побудовано за традиційною схемою, вона складається із вступу, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури.

Вступ до дисертації викладено чітко та лаконічно. Автор висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує доцільність його проведення. Мета і завдання сформульовані коректно.

Розділ огляд літератури «Сучасний стан проблеми патогенезу та лікування істміко-цервікальної недостатності» віддзеркалює сучасні погляди на проблему невиношування і недоношування вагітності на тлі істміко-цервікальної недостатності. Автор аналізує поширеність і наслідки цієї патології, розглядає ефективність і недоліки існуючих методів діагностики та лікування. В розділі також окреслено особливості перекисного окислення ліпідів на тлі фізіологічної вагітності та різних її ускладнень.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» містить обґрунтування підходу до формування груп та детальний опис методик клінічного та лабораторного дослідження. Значну увагу приділено методам статистичної оцінки отриманих результатів.

Розділ III є першим, що описує отримані результати дослідження. В ньому розглянуто особливості соматичного, гінекологічного, акушерського та спадкового анамнезу вагітних з ІЦН з урахуванням цервікальної концентрації інтерлейкіну-8. Вже на цьому етапі продемонстровано відмінності між групами – обтяжений репродуктивними втратами анамнез у

пацієнок з ІЦН та нормальним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі та висока частота захворювань, що передаються статевим шляхом, запальних процесів у жінок з підвищеним цервікальним вмістом ІЛ-8.

В розділі «Лабораторні методи обстеження» автором наведено дані про частоту виявлення антифосфоліпідних антитіл у вагітних з ІЦН, системну та цервікальну концентрацію інтерлейкінів, а також показники перекисного окислення ліпідів. Показано, що циркуляція антифосфоліпідних антитіл є більш властивою вагітним з ІЦН на тлі низького вмісту інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі.

Розділ «Ефективність запропонованої схеми лікування у пацієнок з істміко-цервікальною недостатністю» обґрунтовує доцільність включення інгібітору циклооксигенази до комплексу терапії пацієнок з ІЦН та підвищеним вмістом інтерлейкіну-8 в цервікальному слизі. Ефективність лікування продемонстровано на лабораторному (нормалізація співвідношення продуктів перекисного окислення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту, зниження цервікальної концентрації ІЛ-8) та клінічному рівнях (зменшення частоти передчасних пологів, у тому числі спричинених передчасним розривом плодових оболонок, септичних ускладнень в пологах та післяпологовому періоді, покращення перинатальних результатів). Додаткове призначення інгібітора циклооксигенази пацієнткам з ІЦН та підвищеною концентрацією ІЛ-8 в цервікальному слизі на тлі застосування акушерського песарію дозволяє зменшити частоту передчасних пологів з 63,6% до 31,4% (в т.ч. до 32 тиж. з 27,3 до 8,6 %), передчасного розриву плодових оболонок з 48,4% до 14,7% , у тому числі – при недоношеній вагітності з 30,3% та 9,4%, гіпертермії в пологах з 15,6% до 2,9%, субінволюції післяпологової матки з 21,2% до 5,7%. Удосконалений метод терапії сприяє зменшенню частоти внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених з 39,4 до 11,4%, некротичного ентероколіту – з 30,3 до 14,3%, вродженого інфікування – з 21,2 до 8,6%, необхідності інвазивної вентиляції легень – з 24,2 до 11,4%.

В розділі «Аналіз та обговорення отриманих результатів» дисертант підводить підсумок проведених досліджень та логічно виводить підсумки по роботі.

Основний текст дисертації закінчується 10 висновками та 2 практичними рекомендаціями. Висновки чіткі, конкретні, повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах. Ступінь обґрунтованості підтверджується достатньою кількістю досліджень, високим рівнем статистичної вірогідності отриманих результатів.

*Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.*

Матеріал дисертації цілком відображений у 5 наукових працях фахових виданнях МОН України, з них 2 - у міжнародних виданнях. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи. Робота виконана на достатньо великому клінічному матеріалі. Використані автором клініко-лабораторні та інструментальні методи адекватні поставленим задачам. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації аргументовані, апробовані і логічно витікають із одержаних результатів дослідження. Звертає на себе увагу доступність викладення матеріалу, влучне формування таблиць та графічних зображень, що підвищує інформативність викладених результатів.

Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. У роботі автор представляє нове рішення актуальної задачі сучасного акушерства – підвищення ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності на основі встановлення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження удосконаленої лікувальної методики.

У порядку дискусії прошу автора дати відповіді на такі питання:

1. Чому саме цервікальну концентрацію інтерлейкіну-8 було Вами обрано в якості критерія для формування груп?



2. Чи спостерігали Ви у Вашому дослідженні побічні дії індометацину?

**Висновок**

Дисертація Колесник Наталії Миколаївни «Оптимізація лікування істміко-цервікальної недостатності», виконана на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика під керівництвом член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Камінського В'ячеслава Володимировича є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової задачі щодо зниження частоти передчасних пологів, септичних ускладнень пологів та післяпологового періоду, неонатальної захворюваності на основі визначення нових патогенетичних механізмів істміко-цервікальної недостатності та удосконалення її лікування. Робота має важливе науково-практичне значення і відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 акушерство і гінекологія.

**Завідувач наукового відділення  
профілактики та лікування гнійно-запальних  
захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії,  
акушерства і гінекології НАМН України»,  
доктор медичних наук, професор**

3.10.17.



вс 4.10.17р.