

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Щербакова Андрія Юрійовича
на дисертаційну роботу Айзятулової Ельміри Максutowни
«Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез,
діагностика та профілактика ускладнень»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01
при Харківському національному медичному університеті МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за фахом 14.01.01 — акушерство та гінекологія

В сучасних умовах соціально-економічної кризи, падіння народжуваності проблема безпліддя набуває особливої соціальної значимості. Вирішивши проблему безпліддя можна було б значно поліпшити показники відтворення населення. Отже лікування безпліддя є однією з найбільш високотехнологічних галузей медицини із стрімким розвитком. Сьогодні арсенал заходів відновлення фертильності не можна уявити без допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). В свою чергу, поява іноваційних технологій, фармакологічних засобів та інвазивних втручань сприяла формуванню специфічних ускладнень, що раніше в клінічній практиці акушерів-гінекологів не зустрічалися, чи мали значно менший відсоток випадків.

У повсякденній практиці все частіше зустрічаються ускладнення, що виникли через використання ДРТ, зокрема запліднення ін вітро (ЗІВ), а саме: з синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ); алергічними реакціями, пов'язаними з введенням препаратів під час проведення контрольованої оваріальної стимуляції яєчників і підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу; кровотечею після пункції фолікулів яєчників; з перекрутом гіперстимульованого яєчника; гострим запаленням або загостренням хронічного запалення органів жіночої статеві сфери; багатопліддям; ектопічною вагітністю. Це стало підставою для проведення автором досліджень, які спрямовані на підвищення ефективності та безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах ЗІВ.

Окрім того, безпліддя є серйозною соціально-психологічною проблемою, яка часто наводить до дискомфорту подружжя, конфліктним ситуаціям в сім'ї,

збільшенню розлучень, нервово-психічної напруги, що не тільки може погіршити результати ЗІВ, але й привести до відмови від нього.

Отже, дисертаційна робота є дуже актуальною і необхідною як в теоретичному, так і в практичному плані, відповідає сучасним потребам, як в галузі охорони здоров'я, так і в соціальному сенсі.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертація є частиною планових науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Вивчення основних факторів жіночого та чоловічого безпліддя та розробка оптимальних підходів до профілактики та лікування» (№ держреєстрації 0107U10172) та «Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика» (№ держреєстрації 0110U007771), автор була відповідальним виконавцем останньої теми.

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів полягає в тому, що в представленій роботі автор провела фундаментальне ретроспективне дослідження визначення особливостей епідеміології ускладнень ЗІВ. Результатами аналізу було доведено, що до групи ризику з розвитку СГЯ надходять жінки з синдромом полікістозних яєчників, СГЯ при попередніх спробах ЗІВ, числом антральних фолікулів 20 і вище на два яєчника та рівнем сироваткового антимюллерового гормону 5,5 нг/мл і вище.

Завдяки проведеному проспективному дослідженню було встановлено, що вторинними факторами ризику СГЯ є підвищена кількість передовуляторних фолікулів і ооцитів, вміст естрадіолу, судинно-ендотеліального фактору росту та інтерлейкіну-6 у фолікулярній рідині та сироватці крові, автор уперше визначила граничні значення цих показників.

Проведеним дослідженням доведено, що базальний рівень прогестерону понад 1,5 нг/мл сприяє передчасній лютеїнізації фолікулів і десинхронізації розвитку ембріонів і ендометрія, що негативно відбивається на настанні вагітності та її завершенні.

Заслугове на увагу уперше отримані дані про визначення впливу контрольованої оваріальної стимуляції різними дозами екзогенних гонадо-

тропних гормонів на морфофункціональні зміни яєчників та інші органи самок гібридних мишей. Також уперше був визначений вплив дії вазоконстрикторного синтетичного аналогу вазопресину на структуру яєчників та доведена його профілактична дія щодо попередження кровотеч внаслідок пункції фолікулів стимульованих яєчників і розвитку СГЯ.

Уперше визначені особливості психоемоційного стану пацієнток з безпліддям і високим ризиком розвитку ускладнень під час проведення ЗІВ, які потребують персоніфікованої корекції.

Заслуговує на увагу визначені здобувачем особливості патогенезу основних ускладнень під час проведення ЗІВ, що дозволило науково обґрунтувати запропоновані діагностичні та профілактичні заходи щодо підвищення ефективності та безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах ЗІВ.

Вперше оцінено безпеку та ефективність вдосконаленого автором персоніфікованого протоколу ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень.

Теоретична значимість виконаної роботи. Наведені у дисертації результати вказують на нове вирішення наукової проблеми щодо відновлення фертильності у жінок з безпліддям і ризиком ускладнень через ЗІВ на підставі комплексної оцінки клінічних і лабораторних даних.

Здобувачем для визначення патогенетичних механізмів розвитку ускладнень внаслідок лікування безпліддя методом ЗІВ уся процедура була умовно розділена на три етапи: перший — контрольована оваріальна стимуляція з аналогами гонадотропін рилізінг гормону в залежності від обраного протоколу; другий — трансвагінальна пункція фолікулів з метою аспірації ооцитів; третій — перенесення ембріонів в порожнину матки пацієнтки. Для кожного етапу проведення ЗІВ були визначені характерні ускладнення і відповідні діагностичні та профілактичні заходи щодо їх попередження.

Автором вперше розроблена схема патогенезу ускладнень ЗІВ.

Здобувачем теоретично обґрунтовано та переконливо доведено, що ведення жінок згідно запропонованим удосконаленим персоніфікованим

протоколам проведення ЗІВ у безплідних жінок з високим ризиком ускладнень внаслідок ЗІВ сприяє зниженню ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ та підвищенню ефективності лікування безпліддя.

Практична значимість виконаної роботи. Подана докторська дисертація має велике практичне значення. Репродуктологам та лікарям гінекологам запропонований удосконалений персоніфікований протокол проведення ЗІВ у безплідних жінок з високим ризиком ускладнень внаслідок ЗІВ. Автор розробила конкретні практичні рекомендації, впровадження яких дозволило зменшити частоту ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ, підвищити частоту настання вагітності та її завершення пологами.

Використання такого підходу не тільки покращує медичні показники надання медичної допомоги, тобто сприяє відновленню фертильності, а й дозволяє налагодити відношення у сім'ї, а в деяких випадках зберегти шлюб.

Запропоновані методики достатньо широко впроваджені у медичних закладах всіх регіонів України. Вони є доступними та, як доведено автором, ефективними, що дозволяє рекомендувати їх до широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Теоретичні розробки представленої дисертації використовуються в педагогічному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (м. Лиман).

Оцінка змісту та оформлення дисертації, відповідність встановленим вимогам. Дисертаційна робота викладена державною мовою, побудована традиційно та має: вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, розділи власних досліджень та розділ їх аналізу та узагальнення, висновки, практичні рекомендації і список використаних джерел.

У вступі автором переконливо викладена актуальність досліджуваної проблеми, невирішені задачі та питання, що стосуються запобігання та профілактиці ускладнень у безплідних жінок, які виникають внаслідок використання ЗІВ. Чітко сформульована мета і у відповідності до неї визначені задачі, об'єкт, предмет і методи дослідження. Означений особистий внесок здобувача у досягненні поставленої мети, а також наукова новизна та практична

значимість роботи, висвітлено представлення результатів проведеного дослідження в друкованих працях та на конференціях і з'їздах різного рівня.

У огляді літератури подано останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури з досліджуваної проблеми. Проведений огляд засвідчує ґрунтовне ознайомлення дисертантки зі спеціальною літературою, її вміння систематизувати джерела, критично їх розглядати, виділяти суттєве, оцінювати зроблене раніше іншими дослідниками, визначати головне у сучасному стані вивчення теми.

У другому розділі розроблено програму дослідження із докладним розподілом жінок за групами, а також методи вирішення завдань. Слід відзначити, що дисертантка використала широку гаму сучасних високоінформативних методів дослідження, які дозволили в повному обсязі вирішити поставлені в дисертації завдання. Досконало наведена методологія проведення експериментального дослідження. Приведена клініко-лабораторна та інструментальна характеристика проспективно обстежених груп, доведена можливість проведення порівняльних досліджень.

В третьому розділі приведено дані ретроспективного аналізу медичної документації. Цікавими були представлені епідеміологія СГЯ, клінічні випадки внутрішньочеревної кровотечі як ускладнення пункції фолікулів яєчників під час забору яйцеклітин, ектопічних і гетеротопічних вагітностей після ЗІВ, проведення редукції ембріонів, а також порівняння перебігу та завершення вагітностей при одно- та багатоплідних вагітностях, що настали завдяки ЗІВ. На підставі цього дослідження автор ще раз довела необхідність розробки для практичної охорони здоров'я системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, яка дозволить підвищити безпечність проведення ЗІВ, а також відновлення фертильності, що взагалі дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя.

У четвертому розділі дисертації автором продемонстровано оцінку оваріального резерву та частоту ускладнень та ефективності ЗІВ у жінок з ризиком розвитку СГЯ при використанні традиційних протоколів стимуляції овуляції з антагоністами та агоністами гонадотропін-рилізінг гормону. Визначені граничні значення показників оваріального резерву, естрадіолу,

інтерлейкіну-6 і судинно-ендотеліального фактору росту в сироватці крові та в фолікулярній рідині під час пункції фолікулів. Через наявність повідомлень про вплив вмісту базального прогестерону на настання вагітності, здобувачем проведено порівняння ефективності ЗІВ у жінок із застосуванням контрольованої стимуляції яєчників з використанням антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону залежно від вмісту сироваткового прогестерону. Отже автором доведено, що ймовірність настання індукованої вагітності у жінок з базальним вмістом прогестерону понад 1,5 нг/мл зменшується.

На особливу увагу заслуговує цікаве дослідження, присвячене експериментальному моделюванню СГЯ, геморагічних порушень і їх профілактики у лабораторних тварин.

На сьогоднішній день існує багато даних про те, що проблема безпліддя та його лікування методами ДРТ породжують додаткові психологічні переживання у пацієнтів, що саме по собі вимагає психологічної допомоги. Отже у шостому розділі автор довела, що у жінок, які страждають на безпліддя, особливо із ризиком розвитку ускладнень внаслідок ЗІВ, досить часто зустрічаються психічні розлади, особливо депресивного характеру. Висока активність домінанти тривоги призводить до пригнічення гестаційної домінанти, що є несприятливим прогнозом при ЗІВ. Отже автор довела, що пацієнтка, яка відновлює фертильність заходами ДРТ, потребує психологічного обстеження та підтримки.

Далі, у сьомому розділі, здобувачем представлено особливості механізму розвитку ускладнень у жінок внаслідок ЗІВ. З урахуванням викладеного дисертант розробила діагностичні та профілактичні заходи, особливостями яких є: урахування можливості розвитку ускладнень на різних етапах проведення процедури; використання у жінок з ризиком розвитку СГЯ протоколів ЗІВ із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг- гормону з урахуванням базального рівня сироваткового прогестерону; введення розчину синтетичного аналогу вазопресину жінкам групи ризику з виникнення внутрішньочеревної кровотечі, внаслідок множинних проколів гістіопатично змінених яєчників; переносом не більше одного селективно відібраного

ембріону щодо запобігання багатоплідної вагітності та прекоцепційної психокорекції та подальшої психоемоційної підтримки під час проведення ЗІВ.

Ефективність запропонованого автором підходу науково обґрунтовано доведена в восьмому розділі. За його безперечну перевагу вказує статистично значуще зниження ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ.

Далі дисертантом проведено аналіз і узагальнення результатів досліджень, зроблено висновки, надані конкретні практичні рекомендації.

Список літератури представлений достатньою кількістю вітчизняних та іноземних джерел, оформлений відповідно існуючим вимогам.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вибраний автором методологічний підхід повністю відповідає меті та задачам роботи і сприяє їх рішенням. Методи дослідження, які використала дисертант, відповідають завданням, що дозволило досягнути поставленої мети. Групи обстежених жінок репрезентативні, порівняні, що дало можливість автору оцінити ефективність запропонованого підходу. Обсяг наукового та клінічного матеріалу є достатнім, використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу забезпечують достовірність отриманих результатів і висновків.

Представлена дисертаційна робота, безсумнівно, складає теоретичний та практичний інтерес. Висновки логічно випливають з результатів проведених досліджень, а практичні рекомендації є необхідними та доступними для практичної охорони здоров'я.

Всі наукові положення та висновки повністю обґрунтовані, чітко відповідають поставленим завданням та випливають із матеріалу дисертації, а використання розроблених практичних рекомендацій сприяє безпечному проведенню ЗІВ і підвищенню його ефективності.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Отримані в ході дисертації дані опубліковано в 37 наукових роботах, з яких 27 наукових статей: 20 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 — в журналі SCOPUS), 3 статті у міжнародних виданнях, 4 статті в наукових збірниках, 2 розділи в монографіях,

3 патенти України на корисну модель; 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 нововведення; 3 тези наукових конференцій.

Автореферат повністю віддзеркалює зміст роботи та відповідає вимогам ДАК України. Загальна характеристика роботи, що подана в авторефераті, відповідає наведеним у вступі до дисертації її кваліфікаційним ознакам. В основному змісті стисло викладена сутність дисертації за розділами. Висновки складає стисла інформація про підсумки виконаної роботи. Представлений автореферат дає повне уявлення про наукову цінність і значущість дисертації.

Звертає на увагу, що матеріали дисертації на протязі дев'яти років були широко представлені на науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах.

Недоліки змісту та оформлення дисертації та автореферату.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації та автореферату не маю, хоча, можливо, було б доцільним більш стисло подати результати гістологічних досліджень при описанні результатів експерименту на тваринах.

В порядку дискусії та узагальнення окремих положень роботи, висунутих автором, бажано було б почути відповідь на запитання:

- Чому у своєму дослідженні серед усіх інтерлейкінів Ви вивчали саме рівні інтерлейкіну-6?
- Яку роль у розвитку СГЯ грає судинно-ендотеліальний фактор росту?
- У своїй практиці сьогодні Ви використовуєте тільки ЗІВ з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормону але й з агоністами?

ВИСНОВОК

За актуальністю теми, обсягом, методологію та якістю проведених досліджень, які мають безсумнівну наукову новизну, теоретичний інтерес та практичне значення, дисертація Айзятупової Ельміри Максуповни «Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез, діагностика та профілактика ускладнень», виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (м. Лиман), науковий консультант — доктор медичних наук, професор Носенко Олена Миколаївна, є закінченою високо-

кваліфікованою працею, яка містить нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології — підвищення ефективності і безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах ЗІВ.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України за № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Айзятупова Ельміра Максуповна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри
акушерства та гінекології № 1
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Щербаков А.Ю.

