

ВІДГУК
офіційного опонента
доктора медичних наук, професора
Юзька Олександра Михайловича
на дисертаційну роботу Айзятулової Ельміри Максutowни
«Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез,
діагностика та профілактика ускладнень»,
яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському
національному медичному університеті МОЗ України
за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність обраної теми дисертації

Сьогодні населення України потерпає від поєднаної дії економічної, екологічної та демографічної кризи, які підсилюють одна одну й не дають вийти на шлях підвищення якості життя і сталого соціально-економічного розвитку. Демографічна проблема в Україні надзвичайно складна, на грані катастрофи. Однією з її складових є безпліддя, що відноситься до важливих показників стану репродуктивного здоров'я. Його частота складає від 10-15% до 18-20%, що можна розглядати як прямі репродуктивні втрати.

В щоденній практиці немає чіткої клінічної та біологічної різниці між безпліддям та зниженою фертильністю, тому виникає складна проблема балансування між необхідними дороговартісними обстеженнями та лікувальними програмами і ризиком ускладнень та втрати дорогоцінного часу. Розробка та широкомасштабне впровадження інноваційних допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в лікуванні безпліддя дозволило підвищити ефективність лікування цієї складної патології в багато разів.

ДРТ, зокрема запліднення ін вітро (ЗІВ), стали однією з самих захоплюючих областей в медицині, забезпечуючи можливості створення сім'ї, які раніше ніколи не були можливі. Водночас широке впровадження в клінічну практику методів допоміжної репродукції тісно пов'язане з проблемою підвищення частоти всіляких ускладнень: синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), багатоплідної вагітності і пов'язаної з нею необхідності редукції ембріонів, гнійно-септичних ускладнень, що виникають при редукції ембріонів, а також ускладнень методик ДРТ, що вимагають оперативного лікування.

Досить актуальним є питання, що стосується психосексуальної проблеми безпліддя. Серед пацієток циклів ЗІВ з ризиком розвитку СГЯ у 77% випадків і у 61% без такого ризику на тлі нервово-психічного виснаження розвиваються невротичні розлади. Переконливим прикладом таких порушень є сексуальні розлади у 30% пацієнтів. Необхідно відзначити, що причини психоемоційних порушень різноманітні, а заходи по їх попередженню та усуненню досить складні. В той же час від їх вирішення багато в чому залежить кінцевий успіх – настання вагітності.

У зв'язку з цим дисертаційна робота Айзятулової Е. М., присвячена персоніфікованому проведенню; патогенезу, діагностиці та профілактиці ускладнень є надзвичайно актуальною. Досі більшість досліджень, що проводилися за цією тематикою, стосувалися лише СГЯ та багатоплідних вагітностей після ДРТ. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених лікуванню безпліддя з використанням ДРТ, досі не здійснено персоніфікацію протоколів з урахуванням факторів ризику розвитку ускладнень ЗІВ, що охоплюють базальні рівні сироваткового прогестерону, біохімічного профілю фолікулярної рідини і сироватки крові, використання для контрольованої оваріальної стимуляції антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) і в якості тригера овуляції їх агоністів (аГнРГ), диференційований підхід до сегментації циклів і проведення комплексної психокорекції.

Виходячи з вказаного вище, дисертант поставила перед собою мету підвищити ефективність та безпеку лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро шляхом вдосконалення і впровадження персоніфікованих протоколів з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів щодо зниження частоти та тяжкості ускладнень запліднення ін вітро.

Для досягнення поставленої мети автором сформульовано вісім завдань, які успішно вирішені в процесі виконання дисертаційної роботи і дозволили всебічно і глибоко вивчити дану проблему.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Робота була 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» (державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 р.» (№ держреєстрації 0107U10172) та «Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика» (№ держреєстрації 0110U007771).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Представлена робота є новим рішенням сучасної актуальної проблеми акушерства та гінекології – підвищення ефективності та безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро. Наукова новизна роботи безсумнівна, вона з великим інтересом буде сприйнята клініцистами, які працюють в акушерстві та гінекології, особливо в репродуктивній медицині.

Дисертантом визначена структура, характер і частота ускладнень ЗІВ, уточнено первинні та вторинні фактори ризику виникнення СГЯ. Це є дуже важливим аспектом роботи, тому що завдяки цим предикторам обирається протокол контрольованої оваріальної стимуляції жінки.

Автором переконливо доведено, що базальний вміст прогестерону має значний вплив на настання індукованої вагітності та її завершення.

Завдяки експериментальному моделюванню СГЯ на самицях гібридних мишах уперше визначено, що із збільшенням доз екзогенних гонадотропних гормонів посилюються морфофункціональні негативні зміни яєчників. Також уперше доведений сприятливий вплив дії вазоконстрикторного синтетичного аналогу вазопресину на структуру яєчників та доведена його профілактична дія щодо попередження кровотеч внаслідок пункції стимульованих яєчників і розвитку СГЯ.

Слід вказати, уперше визначені психопатологічні розлади у жінок з безпліддям, яким необхідно проведення лікування ДРТ, які потребують персоніфікованої корекції особливості психоемоційного стану.

З'ясування механізмів розвитку основних ускладнень під час проведення ЗІВ у безплідних жінок дозволило дисертанту вдосконалити персоніфіковані протоколи ЗІВ з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів щодо їх профілактики і оцінити їх ефективність.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Робота Айзятулової Е. М. має великий теоретичний і практичний інтерес. Автором представлені особливості біохімічних і ультразвукових показників оваріального резерву, цитокінового профілю, психоемоційного стану у жінок з ризиком розвитку СГЯ, визначені предиктори виникнення СГЯ. На підставі експериментального дослідження вивчено патоморфологічні зміни яєчників та внутрішніх органів, що характерні для СГЯ, а також визначено профілактичну дію синтетичного аналогу вазопресину на попередження кровотеч внаслідок пункції стимульованих яєчників і розвитку СГЯ.

Виявлені дисертантом зміни дозволили розробити патогенетично обґрунтовану схему розвитку основних ускладнень під час проведення ЗІВ та визначити ланки, на які слід спрямувати лікувально-профілактичні заходи.

Практичний вклад роботи очевидний. Особливою заслугою автора є розробка та впровадження удосконаленого персоніфікованого протоколу проведення ЗІВ у безплідних жінок з високим ризиком ускладнень. Завдяки застосуванню розроблених дисертантом діагностичних і профілактичних заходів вдалося знизити частоту СГЯ середнього і важкого ступеня з 10,5 до 5,0%, ектопічної вагітності – з 2,5 до 0,7%, багатопліддя – з 28,2 до 6,8%, редукації – з 8,0 до 2,1%, запобігти випадків черевної кровотечі та гетеротопічної вагітності та збільшити частоту клінічної вагітності з 28,8 до 38,3%.

Таким чином, запропонований здобувачем підхід забезпечує безпечне проведення ЗІВ із підвищенням ефективності лікування безпліддя. Дисертантом отримані три патенти України на корисну модель, видано методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

Отримані результати широко впроваджено в практику закладів репродуктивної медицини України міст Слов'янська, Києва, Чернівців, Івано-Франківська, Одеси.

Теоретичні розробки дисертаційного дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (м. Лиман).

Оцінка змісту роботи, її завершеність

Дисертація виконана на великому числі клінічних спостережень. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації 827 жінок лікування безпліддя яких здійснювалося ЗІВ. Проведено проспективне обстеження 480 жінок, лікування безпліддя яких здійснювалося ЗІВ, з яких 380 були з ризиком розвитку СГЯ, а 120 – без ризику СГЯ. Окрім цього, проводилося експериментальне дослідження на самицях гібридних мишей.

Айзятулова Е. М. поряд із клінічним обстеженням використовувала широкий спектр лабораторних досліджень. Слід підкреслити сучасний рівень і високу інформативність використаних методів дослідження. Обсяг роботи достатній для аналізу, виявлення закономірностей і формулювання висновків.

Дисертація побудована традиційно, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація достатньо ілюстрована таблицями та рисунками.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми, вказує на недоліки системи діагностичних і профілактичних заходів ускладнень ЗІВ для жінок з безпліддям і доводить доцільність їх удосконалення, ставить мету та окреслює необхідні задачі для її вирішення, відзначає новизну і практичну значимість виконаних досліджень.

В першому розділі, в огляді літератури, представлені сучасні дані про проблему ускладнень, що виникають внаслідок ДРТ, виділені найбільш актуальні питання, які вимагають науково-практичної розробки і є науковою платформою щодо обґрунтування власних досліджень. Чітке висвітлення матеріалів розділу свідчить про значну кропітку роботу, глибокі знання щодо досліджуваної проблеми.

В другому розділі викладена методологія та дизайн роботи, зрозуміло і стисло вказані методи дослідження. Також у розділі наведені дані, що стосуються клінічної характеристики жінок, які увійшли у проспективне дослідження, та доведена можливість порівняння подальших результатів дослідження в порівнюваних груп.

Третій розділ присвячений ретроспективному аналізу медичної документації, яким встановлено епідеміологію ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ. Проведеним дослідженням ще раз було підкреслено актуальність обраного напрямку та доцільність розробки заходів щодо профілактики ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ.

У четвертому розділі автор під час порівняння стандартних протоколів КОС з антагоністами та агоністами ГнРГ у жінок з високим ризиком СГЯ доводить перевагу антагоністів ГнРГ. Водночас завдяки проведенню логістичного регресійного аналізу автором визначено вторинні фактори

ризик СГЯ. Також автор відзначила високу позитивну кореляційну залежність між вмістом біохімічних показників у сироватці крові та у фолікулярній рідині, що вказує на можливість визначати тільки ті показники, які доступні у лабораторії – сироваткові чи фолікулярної рідини. Також у розділі переконливо доведено, що у пацієток з базальним вмістом прогестерону $\geq 1,5$ нг/мл спостерігається зменшення ймовірності випадків настання вагітності та пологів, що потребує удосконалення протоколів ЗІВ.

У п'ятому розділі дисертації, присвяченому експериментальному дослідженню, визначено, що гормональна стимуляція яєчників лабораторних мишей з використанням високих доз гонадотропних гормонів сприяє розвитку у тварин всіх ознак СГЯ. До того ж ступінь вираженості ознак СГЯ залежить від дози введених гормонів. Встановлено, що у разі використання синтетичного аналізу вазопресину у мишей виявляється значне зменшення набряку, не спостерігається дилатація кровоносних судин, не виявляються дегенерація зародкового епітелію фолікулів і гіпертрофія інтерстиціальних клітин яєчників. Також цікавими були представлені дані особливостей морфофункціонального стану внутрішніх органів під час СГЯ.

У шостому розділі наведені дані проведеного психодіагностичного та психопатологічного обстеження пацієток з безпліддям з ризиком розвитку СГЯ та без ризику СГЯ. Дані щодо виявлення варіантів усередненого профілю особи; розгорнутої характеристики системи відношення особи, що пов'язана із захворюванням, а також цілісного типу реагування на хворобу; визначення особистісної та реактивної тривожності; діагностики типу акцентуацій особистості та типів патологічних девіацій характеру та інших психопатоподібних станів; даних щодо подружньої комунікації та виміру рівня подружнього щастя в повному обсязі доводять необхідність обов'язкового психологічного обстеження та передконцепційної та інтрациклової підтримки під час ЗІВ безплідної пари.

У сьомому розділі автором представлено патогенетичне обґрунтування ускладнень, які виникають внаслідок ЗІВ. Все це дозволило дисертанту розробити науково обґрунтовані діагностичні та профілактичні заходи, спрямовані на підвищення безпеки проведення ЗІВ та підвищення ефективності лікування безпліддя.

У розділі 8 доведена ефективність застосування вдосконаленого персоніфікованого протоколу проведення ЗІВ у безплідних жінок з високим ризиком ускладнень внаслідок ЗІВ на підставі вивчених лабораторних і клінічних показників.

У розділі, присвяченому аналізу отриманих результатів дослідження, дисертанткою проведено узагальнення головних розробок і співставлення їх з сучасними даними літератури. Цей розділ вдало доповнює характеристику теоретичного рівня дисертації, а також демонструє високий рівень професійної зрілості та наукової кваліфікації автора.

Висновки логічно випливають з матеріалів розділів. Практичні рекомендації сформульовані чітко, важливі та корисні для лікарів гінекологів та репродуктологів.

Список використаної літератури достатній і викладений у відповідності із вимогами щодо оформлення дисертаційної роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Об'єм проведених досліджень достатній, що дозволяє вирішити поставлені завдання та обґрунтувати головні висновки дисертації: ретроспективний аналіз 827 історій хвороб жінок, яким через безпліддя проведено ЗІВ, та проспективне дослідження 480 жінок з лікуванням безпліддя за допомогою ЗІВ з ризик та без такого ризику. Експериментальне дослідження проводилося на 167 самках гібридних мишей, у яких створювали експериментальне моделювання СГЯ та оцінювали стан яєчників і внутрішніх органів.

Методи дослідження, використані автором доцільні: клінічні, клініко-психологічні, інструментальні, радіоімунологічні, електрохемілюмінецентні, імуноферментні, молекулярно-генетичні (комплексна кількісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), експериментальні, морфологічні, статистичні.

Автором використані сучасні методики статистичної обробки отриманих даних з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Слід відмітити те, що автор користувався параметрами щодо визначення ефективності лікування, які використовують в проспективних дослідженнях і рекомендується надавати з позицій доказової медицини: відношення шансів, зниження абсолютного ризику, або «терапевтична користь», відносний ризик або відношення ризиків, зниження відносного ризику та число хворих, яких необхідно лікувати. Достовірність даних отриманих добре проілюстрована високоінформативними таблицями, фотографіями морфологічних досліджень та рисунками.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Дисертантом опубліковано 37 наукових робіт, з них 27 наукових статей: 18 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у міжнародних виданнях, 2 монографії, 5 статей в наукових збірниках, 1 стаття в медичній газеті, 3 патенти України на корисну модель; 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 нововведення; 3 тези наукових конференцій.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Недоліки та зауваження до змісту і оформленню дисертації та автореферату:

- 1) рисунок 2.4 доцільно було б представити у вигляді таблиці;
- 2) по тексту дисертації зустрічаються стилістичні помилки, які не мають суттєвого впливу на роботу.

У порядку обговорення дисертації хотілося б задати наступні запитання:

1. Яку роль грає допамін в розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників?
2. Що Ви відносити до первинної та вторинної профілактики СГЯ?

**Рекомендації щодо використання результатів
дисертаційного дослідження в практиці**

Для впровадження в широку клінічну практику може бути рекомендований вдосконалений персоніфікований протокол проведення ЗІВ у безплідних жінок з високим ризиком ускладнень внаслідок ЗІВ.

Представлені теоретичні розробки можуть використовуватися в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології при підготовці лікарів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

ВИСНОВОК

Дисертація Айзятупової Ельміри Максуповни «Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез, діагностика та профілактика ускладнень» є закінченою науково-дослідницькою роботою, яка містить новий напрямок у рішенні важливої наукової проблеми сучасної акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності та безпечності лікування безпліддя у жінок в програмах ЗІВ завдяки розробці та впровадженню науково обґрунтованих персоніфікованих протоколів з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів. Робота є висококваліфікованою науковою працею та за актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною та практичним значенням рекомендацій 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 за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри акушерства та гінекології
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний
Університет»

д. мед. наук,
професор

Вчений секретар

Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний
університет»



(Handwritten signature)
Юзько О.М.

Павлуник І.І.