

В І Д Г У К

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Потапова Валентина Олександровича на дисертаційну роботу Таравнех Діани Шакерівни за темою: "Патогенетичне обґрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофілією", подану до спеціалізованої вченої ради Д.64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Актуальність обраної теми дисертації.

Допоміжні репродуктивні технології посідають провідне місце у вирішенні проблеми безплідних шлюбів. Однією з причин безпліддя є патологічний стан ендометрія, так як прихована і не діагностована патологія цієї тканини може стати причиною порушення імплантації.

При тромбофілії спостерігається зміна структури і функції ендометрія. Вважається, що невдачі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) можуть бути обумовлені як підвищенням тромбогенності самої технології екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) внаслідок естроген-гестагенового навантаження, так і можливою наявністю у жінок з відомою схильністю до внутрішньосудинного згортання крові.

Одним з можливих факторів, що призводять до зниження репродуктивної функції у жінок з безпліддям, може бути порушення рецептивності ендометрія. Припускають, що зниженню рецептивності ендометрія та невиношуванню вагітності сприяють морфологічні та імуногістохімічні зміни ендометрія, що пов'язані з порушенням системи коагуляції при тромбофілічних ускладненнях. При цьому, різні форми тромбофілії призводять до порушень на різних етапах коагуляційного каскаду і фібринолізу.

З цих позицій безсумнівний інтерес представляє дисертаційна робота Д.Ш. Таравнех, де автор поставив перед собою мету визначити роль гемодинамічних і молекулярних факторів рецептивності ендометрія в якості предикторів настання вагітності в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофілією. У зв'язку з чим, дисертаційна

робота Д.Ш. Таравнех актуальна і відповідає вимогам, що пред'являються до кандидатських дисертацій.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі наведено нове рішення наукового завдання, що має істотне значення, як для науки, так і акушерсько-гінекологічної практики, а саме підвищення ефективності програм ЕКЗ у жінок з тромбофілією на підставі удосконалення та оптимізації підготовки ендометрія до імплантації. Дисертантом визначені основні показники системи гемостазу і антифосфоліпідних антитіл у пацієнток з придбаної та генетичної формами тромбофілії, їх взаємозв'язок з невдачами допоміжних репродуктивних технологій.

При морфологічному і імуногістохімічному дослідженні ендометрія встановлено ряд особливостей його рецепторного стану і проліферативної активності, що підкреслює значимість і необхідність комплексного дослідження зішкрібів і біоптатів в алгоритмі обстеження пацієнток при підготовці до ЕКЗ.

Автором проведено комплексне дослідження пацієнток з поліморфізмом спадкових тромбофілій, представлена багатофакторна оцінка рецептивності ендометрія при підготовці до ЕКЗ з використанням доплерометричних показників кровотоку в судинах матки, рівня експресії рецепторів до статевих гормонів, цитокінів та факторів росту. Обґрунтовані методологія і запропоновані неінвазивні методи оцінки маркерів, що визначають рецептивність ендометрія в циклах ЕКЗ.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоноване нове рішення актуальної наукової задачі щодо профілактики невдалих спроб ЕКЗ, а також розроблений алгоритм корекції порушень стану ендометрія у пацієнток з тромбофілією.

Науково обґрунтовано доцільність комплексного морфофункціонального і імуногістохімічного дослідження ендометрія у пацієнток з тромбофілією при проведенні ЕКЗ, а також здійснення аналізу поліморфізму генів на спадкові та набуті тромбофілії.

На підставі дослідження АФА, ультразвукових і доплерометричних критеріїв кровотоку в судинах матки, з'ясована рецептивність ендометрія і його взаємозв'язок з результативністю програм ЕКЗ. Показані зміни морфологічної структури і рецепторного апарату ендометрія у пацієнток з тромбофілією.

Дисертантом проведено обстеження системи гемостазу, гормонального статусу і цитокінів, комплексного морфологічного і імуногістохімічного досліджень, визначення факторів проліферації, на підставі чого,

запропонований алгоритм диференційованої терапії пацієток з невдачами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Мета роботи повністю досягнута, завдяки правильно обраним дослідницьким прийомам і правильно поставленим конкретним завданням. Наукові положення, викладені в дисертаційній роботі, висновки і практичні рекомендації переконливо обґрунтовано і чітко сформульовано, вони повністю впливають з фактичного матеріалу. Достовірність результатів дослідження підтверджується достатньою кількістю матеріалу і застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, генетичних, доплерометричних, морфологічних та інших, що підтверджують обґрунтованість проведеної наукової роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.

Результати дисертаційної роботи Д.Ш. Таравнех викладені в багатьох публікаціях, в тому числі іноземному азіатському журналі «Наука і освіта» (видання, яке входить до наукометричної бази Scopus), що свідчить про міжнародний пріоритет дисертації. Автором отримано патент на винахід, що доводить про важливість спрямування та подальшу перспективність наукових досліджень. Результати дослідження, отримані в процесі виконання роботи, доповідались та обговорювались на наукових форумах різного рівня.

Ознайомлення з публікаціями та авторефератом показало, що вони повністю відображають основні положення, висновки та рекомендації, які були сформульовані в дисертації.

Оцінка основного змісту роботи.

Дисертація Д.Ш.Таравнех виконана на сучасному та достатньому рівні та написана за загальноприйнятою схемою. За оцінкою змісту дисертації, слід вказати, що вона є комплексним дослідженням з використанням новітніх технологій та методів дослідження.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Текст ілюстрований 26 рисунками і 33 таблицями. Список використаної літератури містить 244 найменування: 122 роботи вітчизняних і 122 іноземних авторів.

У вступі представлені основні положення дисертації за актуальністю обраної проблеми, науковою новизною та практичною значущістю. Мета дослідження націлена на практичне розв'язання чітко окреслених питань і узгоджена із назвою дисертації, сформульована максимально чітко, визначає

логіку і спрямованість завдань, упорядковує різноманітні дослідницькі процедури. Мета дослідження реалізується через конкретні завдання, які потрібно вирішити відповідно до цієї мети.

Огляд літератури містить ретельний критичний аналіз сучасних джерел інформації щодо сучасного уявлення про роль стану ендометрія в програмах допоміжних репродуктивних технологій і можливі причини невдач імплантації ембріона у жінок з тромбофілією. Автором підкреслена суперечливість даних деяких авторів, зроблені акценти на невивчених аспектах проблеми ЕКЗ.

Матеріал і методи дослідження вагітних викладені у другому розділі дисертації, в якому наголошено на сучасності запропонованих методик і новому підході до досліджуваної проблеми. Клінічна частина дисертації виконана на результатах обстеження 83 пацієнток, з яких 63 були з тромбофілією, що становили основну групу спостереження та яким були проведені програми ЕКЗ.

Третій розділ дисертації присвячений вивченню стану системи гемостазу, антифосфоліпідних антитіл, імунологічного та гормонального статусу обстежених жінок перед проведенням ЕКЗ.

Автором доведено, що у пацієнток з тромбофілією гормональний та імунологічний статус суттєво відрізняється від здорових жінок, а так само те, що ендометрій не відповідає фазі і дню менструального циклу. Стимуляція суперовуляції в програмах ЕКЗ у жінок з тромбофілією істотно впливає на показники клітинного, гуморального імунітету та стані цитокінів, що необхідно враховувати до проведення ЕКЗ.

Дисертантом зроблений важливий висновок про те, що необхідно також перед проведенням перенесення ембріонів в порожнину матки проводити дослідження показників системи гемостазу та антифосфоліпідних антитіл у пацієнток з тромбофілією.

Четвертий розділ присвячено особливостям структури і функції ендометрія у пацієнток з тромбофілією. В даному розділі показано, що найбільш значущими параметрами оцінки стану ендометрія в циклах ЕКЗ у жінок з тромбофілією є морфофункціональні та імуногістохімічні зміни, які полягають у пошкодженні ендотелію судин, дефектах у вигляді набряку і фіброзу стромы, затримки децидуалізації ендометрія, тромбозу дрібних судин, інфарктів, псевдоінфарктів і гематом.

Наслідком невдалих спроб ЕКЗ у жінок з тромбофілією є високий індекс експресії естрогенових рецепторів. Рецептивність ендометрія достовірно пов'язана з показниками кровотоку в базальних і спіральних артеріях матки,

що необхідно враховувати і визначати в дні овуляції і перенесення ембріонів для вирішення можливості проведення ЕКЗ.

У дисертації доведено, що показники факторів експресії проліферативної активності LIF і TGF- β 1 в залозистому епітелії і VEGF-A в стромі ендометрія, безпосередньо впливають на результативність програм ЕКЗ.

У п'ятому розділі наводиться розроблений автором алгоритм корекції порушень стану ендометрія у пацієнок з тромбофілією перед проведенням програм ЕКЗ.

В обговоренні отриманих результатів автор робить важливий висновок, що позитивна клінічна динаміка при застосуванні запропонованого алгоритму та лікувального комплексу дозволяє збільшити частоту настання вагітностей в програмах ЕКЗ у пацієнок з тромбофілії на 51,2%.

Все вищевикладене дозволило дисертанту рекомендувати запропонований ним комплекс підготовки ендометрія до імплантації у жінок з тромбофілією для впровадження в клінічну практику.

Висновки дисертації відображають її суть. Вони конкретні, як і практичні рекомендації.

Дисертацію слід вважати закінченою науковою роботою. Оформлення дисертації, стиль і грамотність викладу матеріалу відповідають сучасним вимогам.

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. У тексті результатів власних досліджень є окремі повторення опису методів дослідження, принципів формування груп дослідження та проведеного лікування, які вже було оголошено у другому розділі дисертації «Матеріал та методи дослідження».

2. При обговоренні отриманих результатів є дублюючі посилання на матеріал з огляду літератури, які доцільно було би скоротити.

3. У тексті є окремі друкарські помилки та пропуски окремих слів.

4. Деякі отримані матеріали дослідження, які наведені в таблицях, для кращого сприйняття приведеної інформації доцільно було б ілюструвати графіками.

У порядку дискусії необхідно задати кілька питань:

1. Які фактори згортання крові мають переважне значення для проведення протоколу ЕКЗ у жінок з тромбофілією?

2. Назвіть, будь ласка, найбільш значущі параметри оцінки стану ендометрія в циклах ЕКЗ у хворих на тромбофілію.

Висновки. За характеристикою кваліфікаційних ознак, за своїм змістом, оформленням, теоретичним обґрунтуванням, рівнем наукової новизни,

обсягом проведених досліджень і прикладною значущістю розробок наукова праця Д.Ш.Таравнех "Патогенетичне обґрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнток з тромбофілією" відповідає вимогам пп. 9 та 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри акушерства
і гінекології ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»,
доктор медичних наук, професор

В.О.Потапов

