

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Антоняна Ігоря Михайловича на дисертаційну роботу Панасовського Миколи Леонідовича за темою " Хірургічне лікування набутих форм обструктивної азооспермії» поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 - урологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Обструктивні азооспермії – патологічний стан, що супроводжуються відсутністю сперматозоїдів та клітин сперматогенезу в еякуляті та/або в аналізі сечі, що зібрана після еякуляції, через наявність двосторонньої обструкції сім'яних шляхів на різних рівнях. Це захворювання виявляється у 1% всього чоловічого населення і у 10-15% інфертильних чоловіків. У сучасному світі близько 10-20% пар подружжя, які перебувають у репродуктивному віці, мають проблеми з самостійним народженням дітей, тому питання відновлення фертильності є на часі дуже актуальними.

Обструкція сім'яних шляхів є однією з вагомих причин азооспермії, а відповідно і чоловічого безпліддя. Найчастіше зустрічається обструкція на рівні придатка яєчка - в 30-67% випадків, інтратестикулярна обструкція зустрічається приблизно в 15% випадків, на рівні еякуляторних проток - в 1-3% випадків обструктивної азооспермії. Порушення прохідності можуть характеризуватися широким спектром причин і механізмів виникнення - від вроджених аномалій, що призводять до відсутності, непрохідності або стискування сім'яних шляхів, до постзапальних і посттравматичних стриктур та інших фіброзних змін.

Діагностика обструктивної азооспермії спрямована як на виявлення факту і рівня обструкції, так і на виключення необструктивних причин азооспермії, що в деяких випадках призводить до суттєвих діагностичних труднощів і необхідності інвазивних методів дослідження, які через травматичність зазвичай виконуються одномоментно з лікувальними

заходами.

Впровадження новітніх ендовідеоскопічних мікрохірургічних лікувальних і діагностичних методик сприяло можливості подолання обструктивних форм чоловічої безплідності. Але через відсутність достатнього числа спостережень, їх остаточна ефективність ще не визначена.

Все вище перелічене свідчить про актуальність подальшого вивчення проблеми діагностики та пошуку ефективних способів лікування обструктивних форм чоловічої безплідності, що і обумовило мету дослідження.

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

Дисертація виконувалася відповідно до науково-дослідної роботи кафедри урології, нефрології та андрології ім. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету «Обґрунтування методології відновлення сексуального та фертильного здоров'я чоловіків з еякуляторними порушеннями» (номер держреєстрації 0113U002275).

Мета дослідження обґрунтування стратегії хірургічного лікування чоловічої інфертильності, набутої внаслідок обструктивної азооспермії, шляхом удосконалення наявних і розробки нових лікувальних технологій на основі застосування результатів вивчення морфофункціональних, гормональних і імуногістохімічних змін у репродуктивній системі. В ході роботи над дисертацією її мета була повністю розкрита та досягнута.

Методи дослідження цілком відповідають поставленим завданням, вимогам сучасної науки та є достатніми для отримання якісних результатів.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Отримані під час дослідження нові дані було сформульовано у вигляді наукових положень, з якими цілком погоджуюсь і підтверджую їхню цінність та обґрунтованість.

Отримано нові та доповнено наявні дані про патогенез набутої обструктивної азооспермії у чоловіків, що ґрунтуються на інтегральному аналізі кореляційних зв'язків між основними біохімічними показниками сільної плазми, даними гормональної регуляції репродуктивної функції і їх співставленні з клінічними, морфофункціональними, імунологічними і гемодинамічними змінами, що дозволило вдосконалити скринінгову неінвазивну діагностику набутої азооспермії та прогнозувати ефективність хірургічного лікування.

Встановлено, що морфологічними маркерами формування незворотного патологічного гіпосперматогенезу при набутій обструктивній азооспермії є ознаки поліморфного прояву пригнічення дозрівання сперматозоїдів, тубулярна атрофія каналців і зародкового епітелію, десквамація, фіброз і гіаліноз строми з підвищенням стромально-паренхіматозного індексу, збільшенням експресії маркерів MMP-9 і TGF- β , поява ембріональних PLAP-позитивних клітин.

Доведено, що тривала (більше 5 років) набута обструктивна азооспермія інфекційно-запального генезу обумовлює формування аутоімунного компонента захворювання з появою в крові антиспермальних антитіл, що є несприятливою ознакою для відновлення сперматогенезу після хірургічного лікування і обґрунтовує преференційне застосування пункційних методик із використанням ДРТ.

Доведено вплив інфертильності чоловіків на можливість розвитку тривожно-депресивних і неврозоподібних розладів, а також розладів міжособистих стосунків у родині, що надає безумовної соціальної значущості та потребує психотерапевтичної допомоги.

Визначено додаткові діагностичні критерії вибору методики хірургічного втручання на підставі анамнестичних, морфометричних даних і показників кровообігу яєчок.

Визначено високу порівняльну ефективність розробленого способу вазоепідидимоанастомозу з огляду на частоту ускладнень і рецидивів.

Встановлено переваги відкритої біопсії над пункційною у пацієнтів з обструктивною азооспермією, обумовленою інфекційно-запальними захворюваннями органів калитки. На підставі отриманих даних біопсії яєчок та їх придатків визначено переваги епідидимальних сперматозоїдів над тестикулярними для подальшого використання у циклах ДРТ ICSI.

Обґрунтовано діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієнтів із набутою обструктивною азооспермією, і доведено високу ефективність його застосування для відновлення репродуктивної функції чоловіків.

Отже, основні наукові положення та висновки автора є достовірними.

Практичне значення отриманих результатів Розроблено і успішно апробовано стратегію хірургічної корекції інфертильності, набутої внаслідок обструктивної азооспермії, на основі відновлення сперматогенезу. Обґрунтовано показання для застосування анастомозуючих пластик, що здатні сприяти досягненню вагітності шляхом природного зачаття в 40-45% і знижують потребу у використанні ДРТ. Запропоновано скринінгові методи неінвазивної діагностики захворювання.

Розроблено модифікацію анастомозуючої пластики сім'явиносної протоки (вазоепідідієстомії), що передбачає збереження іннервації і кровопостачання тканин, сприяє зниженню частоти ускладнень і рецидивів в порівнянні з існуючими аналогами.

Визначені морфофункціональні умови і найбільш сприятливі терміни застосування анастомозуючих пластик для відновлення сперматогенезу при набутій обструктивній азооспермії.

Запропоновано алгоритм вибору оптимальної хірургічної тактики при набутій обструктивній азооспермії на тлі критеріїв субопераційної оцінки вмісту придатка яєчка задля визначення вибору між застосуванням анастомозуючої пластики чи пункційних методик з використанням ДРТ.

Отримані результати впроваджені в роботу КНП ХОР „Харківський медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала”, центру репродуктивної медицини проф.А.М.Феськова та клініки допоміжних

репродуктивних технологій м.Харкова. Теоретичні положення і практичні рекомендації включені до навчального процесу кафедри урології, нефрології та андрології ім. А.Г.Подреза Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації. Сформульовані у дисертаційній роботі Панасовського М.Л. основні наукові положення і висновки базуються на достатній кількості спостережень - 325 пацієнтів з обструктивною азооспермією, з яких 193 (59,4%) були з інфекційно-запальними захворюваннями органів калитки (орхоепідидимітом), 64 (19,7%) пацієнта - з травматичними пошкодженнями органів калитки та 68 (20,9%) пацієнтів після герніопластики та вазектомії як методу контрацепції. Всі пацієнти знаходилися на обстеженні та лікуванні в умовах КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології імені В.І. Шаповала».

Усі отримані під час досліджень результати піддавали статистичній обробці. Показники, розподіл яких відповідав нормальному, оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (t-критерій Ст'юдента). Для аналізу показників, які не відповідали нормальному розподілу, використовували непараметричні методи, для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою – U-критерій Манна-Уїтні, для аналізу взаємозв'язку двох ознак – кореляційний аналіз за Спірменом та Пірсоном.

Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті. За темою дисертації опубліковано 30 наукових робіт, з них 21 стаття у виданнях, що входять до затвердженого МОН України переліку, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата або доктора наук (з них 2 – у виданнях, які входять до наукометричної бази SCOPUS), та 9 тез у збірниках наукових конференцій, конгресів, симпозіумів.

Автореферат дисертації повністю відображає зміст самої дисертації та оформлений згідно вимогам для докторських дисертацій.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота Панасовського М.Л. є багатоплановим науковим дослідженням, має типову структуру, виконана у класичній формі. Робота викладена на 267 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатку, списку використаних джерел, який налічує 245 посилань (44 - кирилицею, 201 - іноземних авторів). Роботу проілюстровано 56 таблицями, 46 рисунками.

У *вступі* автор розкриває актуальність дослідження, наукову новизну і практичну значимість, визначає мету та завдання роботи.

В аналітичному *огляді літератури* наведено сучасні питання патогенезу, діагностики та лікування обструктивної азооспермії, медико-соціальне значення чоловічого безпліддя, патогенетичне лікування та перспективи втручань, спрямованих на забір сперматозоїдів для подальшого застосування допоміжних репродуктивних технологій.

У розділі 2 «*Матеріали і методи дослідження*» здобувачем представлений матеріал клінічних досліджень, описані застосовані клінічні, клініко-лабораторні методи дослідження. Ретельно описані методики хірургічних втручань. Отримані дані було опрацьовано сучасними статистичними методами, що доводить їх достовірність.

Шість розділів власних досліджень послідовно і логічно висвітлюють отримані дані по кожному із завдань та відповідають структурі дизайну роботи.

Розділ 3 *«Результати обстеження пацієнтів із обструктивною азооспермією»* складається з чотирьох підрозділів.

Дисертантом представлені результати загального обстеження пацієнтів, біохімічні та морфологічні параметри ефкуляту, результати ультразвукового дослідження та особливості гормональної регуляції репродуктивної функції у пацієнтів з обструктивною азооспермією.

Дисертантом було встановлено, що перенесені інфекційно-запальні захворювання сечостатевого тракту (орхіт, епідидиміт, простатовезикуліт, уретрит), часткова доля яких у структурі факторів ініціації захворювання сягає 90%, є суттєвим етіологічним чинником набутої азооспермії, а зниження концентрації фруктози, нейтральної α -глюкозидази з одночасним підвищенням активності кислої фосфатази, поряд зі стандартною спермограмою, підвищує показник чутливості і специфічності ідентифікації набутої обструктивної азооспермії до рівня 95%, що може бути пріоритетним скринінговим методом неінвазійної діагностики захворювання.

У розділі 4 *«Морфологічні особливості будови тканини яєчок з обструктивною азооспермією»* представлені морфологічні особливості будови тканини яєчок у здорових чоловіків (секційний матеріал) та зміни будови тканини яєчок у чоловіків з ОА тривалістю до п'яти років та десяти років від попереднього зачаття.

Автором, за результатами дослідження було доведено, що через 5 років захворювання відбувається формування морфологічного матриксу для гіпосперматогенезу, який характеризується гіпертрофією клітин Лейдіга, початком десквамації і атрофії зародкового епітелію, частковим фіброзом і гіалінозом стромы, підвищенням стромально-паренхіматозного індексу, збільшенням експресії маркерів MMP-9 і TGF- β , послабленням щільних контактів між клітинами, ознаками ангіотрофічних порушень, і в третині

випадків супроводжується відносним андрогендефіцитом. Близько 10-річного терміну перебігу захворювання ці зміни переважно стають поліморфними і незворотними (тотальна тубулярна атрофія каналців і зародкового епітелію, десквамація, фіброз і гіаліноз строми, поява ембріональних PLAP-позитивних клітин), що свідчить про недоцільність використання реконструктивної корекції прохідності спермовиносних шляхів у цих умовах і пріоритетність застосування ДРТ.

У розділі 5 *«Особливості імунного статусу хворих з обструктивною азооспермією різного генезу»* автором представлені результати вивчення показників імунного статусу у пацієнтів з азооспермією, обумовленою інфекційно-запальними захворюваннями органів мошонки, травмами і ятрогенними ушкодженнями органів мошонки а також паховими, пахвинно-мошонковими грижами, вазектомією в анамнезі.

Автором були доведені порушення процесів диференціювання проліферації та активності імунокомпетентних клітин, а також формування аутоімунного компонента з появою в крові антиспермальних антитіл. Ці показники є важливими ознаками обструктивної азооспермії, виявляються зазвичай після захворювання тривалістю близько 5 років, максимально знижують прогноз можливої ефективності анастомозуючих пластик із позиції відновлення сперматогенезу і обґрунтовує преференційне застосування пункційних методик із використанням допоміжних репродуктивних технологій.

У розділі 6 *«Психологічні порушення у пацієнтів через наявність обструктивної азооспермії»* автором були проаналізовані результати діагностики та лікування тривожно-депресивних та неврозоподібних розладів у досліджуваних пацієнтів. Представлені схеми комбінованої терапії призвели до нормалізації психологічного стану та покращення відносин у сім'ї.

У 7 розділі *«Оптимізація хірургічного лікування пацієнтів з набутою*

обструктивною азооспермією, порівняна ефективність різноманітних оперативних методів відновлення чоловічої фертильності» автором представлені загальні аспекти хірургічної допомоги пацієнтам з набутою обструктивною азооспермією, критерії вибору сторони операції. Автором продемонстровані результати впровадження модифікованого вазоепідидимоанастомоза зі збереженням кровопостачання vas deferens та придатку яєчка. Вивчені особливості раннього післяопераційного періоду та хронологічні аспекти реактивації сперматогенезу після анастомозуючої пластики в залежності від виду операції і доопераційної тривалості захворювання. Підбиті підсумки ефективності анастомозуючої пластики в контексті настання природньої вагітності. Грунтуючись на отриманих результатах автором був створений алгоритм прийняття рішень про вибір оптимальної методики хірургічної допомоги при ОА.

У 8 розділі *«Оцінка ефективності відкритої біопсії яєчка(мікро-TESE) і придатка залежно від етіології обструкції сім'явивідних шляхів»* дисертантом вивчені морфологічні особливості тестикулярних та епідидимальних сперматозоїдів чоловіків з азооспермією. Аналіз результатів лікування демонструє залежність ефективності як пункційної біопсії, так і «відкритої» від етіології обструкції сім'явивідних шляхів.

Заключний розділ присвячений аналізу та узагальненню результатів. У ньому лаконічно представлено основні отримані результати. Розділ написаний докладно, містить велику кількість фактичного матеріалу, не зважаючи на це сприймається легко і залишає хороше враження.

Висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, логічно впливають з результатів дослідження і відповідають поставленим меті та задачам.

Автореферат у повному обсязі відбиває зміст роботи і отримані в ній результати.

Робота написана гарною українською мовою, виділяється професійний стиль. В цілому справляє добре враження і заслуговує позитивної оцінки.

Таким чином, дисертаційна робота Панасовського М.Л. має суттєве теоретичне і практичне значення, її матеріали можуть зайняти належне місце в лекційних курсах з урології для студентів медичних ВУЗів, лікарів-інтернів та курсах тематичного удосконалення лікарів.

Зауваження до змісту дисертаційної роботи. При оцінці змісту та оформлення дисертації зустрічаються поодинокі пунктуаційні помилки та русизми, окремі речення мають складну граматичну структуру, що утруднює сприйняття роботи не впливаючи на її загальну інформативність. Однак слід підкреслити, що матеріал досліджень, заключна частина, висновки викладені послідовно і логічно, простежується широка літературна обізнаність та наукова ерудиція автора, тому принципів зауважень немає.

В ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання, що носять дискусійний характер:

1. За рахунок яких чинників відбувається зниження сперматогенезу в залежності від тривалості захворювання?
2. Стосовно запропонованого клінічного алгоритму, яким головним критерієм Ви вважаєте виконання реконструкції сім'яносних шляхів?

Висновок. Дисертаційна робота Панасовського Миколи Леонідовича на тему «Хірургічне лікування набутих форм обструктивної азооспермії» є закінченим науковим дослідженням, що характеризується науковою новизною і сучасним підходом до реалізації складної проблеми відновлювальної урології – підвищення ефективності хірургічного лікування чоловічої неплідності, пов'язаної з набутою обструктивною азооспермією. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним значенням та практичною спрямованістю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013

р. та №656 від 19.08.2015 р., які ставляться до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри загальної,

дитячої та онкологічної урології

Харківської медичної академії післядипломної освіти

д.мед.н., професор



І.М. Антонян