

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора О. В. Булаченко
на дисертаційну роботу Багатько Ольги Володимирівни
«Удосконалення протоколів стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним фактором в програмах запліднення *in vitro*»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.02 при
Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми

Проблема безпліддя є одним з найактуальніших медико-соціальних питань сьогодення. В останні десятиліття частота безпліддя має стабільний характер, коливаючись в межах 15-20%. Згідно статистики близько третини випадків безпліддя пов'язано з патологічними станами жінки, стільки ж — з чоловічими проблемами, у решті випадків причина в обох партнерах. Трубно-перитонеальне посідає друге місце в структурі етіологічних чинників безпліддя. Методом вибору в таких випадках є запліднення *in vitro*.

Не зважаючи на масштабну дослідницьку діяльність в області репродуктивної медицини, що розгорнулася в останні десятиліття, ефективність програм ДРТ зростає повільно. Так, як і 10 років тому вагітністю закінчується прибізно кожна третя програма. При цьому частота живнорадження становить 24,8% на цикл. Сьогодні репродуктолог має широкий вибір між різноманітними протоколами стимуляції. Однак, критерії цього вибору достатньо розмиті. Автор спробувала систематизувати інформацію щодо особливостей різних протоколів контрольованої оваріальної стимуляції на основі їх порівняльного аналізу з позицій ефективності, зручності та фінансових затрат.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота, метою якої є підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям шляхом оптимізації методики стимуляції суперовуляції на підставі проведення порівняльного аналізу клінічних, ембріологічних, фармакоекономічних результатів та якості життя при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої й короткої дії та здійсненні індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу, є безперечно актуальною.

Завдання представленої дисертаційної роботи відповідають поставленій меті і послідовно розкривають глибину та зміст проведених досліджень.

Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами

Виконане дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (№ держреєстрації 0114U002226). Автором виконаний фрагмент роботи, присвячений підвищенню ефективності лікування трубно-перитонеального безпліддя в циклах запліднення *in vitro*.

Новизна наукових досліджень і одержаних результатів

В роботі запропоновано нове рішення такого актуального завдання акушерства та гінекології, як підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям.

Провівши дослідження автор з'ясувала, що жінки з трубно-перитонеальним безпліддям в довгому протоколі з агоністами гонадотропін-релізінг гормону потребують тривалішої стимуляції та більших сумарних доз рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону при рівній ефективності з коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-релізінг гормону, що дозволяє визнати оптимальним для жінок з трубно-перитонеальним безпліддям саме короткий протокол стимуляції суперовуляції..

Дисертаційна робота показала, що середня тривалість контрольованої оваріальної стимуляції при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії менше, ніж при застосуванні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії. При цьому кількість отриманих ооцитів загалом та зрілих ооцитів зокрема вище за умови використання запропонованого режиму стимуляції..

Автор звернула увагу на такий важливий аспект, як якість життя пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям і виявила її базово низький рівень. Під час лікування вдалося покращити емоційний стан пацієнток при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії, в той час, як при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії відмічалось її погіршення за рахунок рольового функціонування. Завдяки більш зручному режиму введення препаратів загальна оцінка якості життя під час лікування була вірогідно вище за умови застосування рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії. При цьому страх пов'язаний з лікуванням, й клінічно виражена тривога реєструвалась рідше.

Фармакоекономічний аналіз, проведений автором виявив, що витрати на проведення стимуляції суперовуляції рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном тривалої дії були нижчими на всіх етапах. Зокрема, витрати в розрахунку на один ооцит, один зрілий ооцит, одну бластоцисту, одну бластоцисту високої якості, одну вагітність та одного живонародженого були меншими, ніж при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії.

Автор отримала нові наукові дані, які дозволили обґрунтувати переваги оптимізованої методики стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям із застосуванням рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу. Ефективність запропонованого підходу ілюструють статистичні дані, а саме: збільшення частоти настання вагітності на 15,61% та живонароджень – на 12,87%, а також зниження тривожності та страху, пов'язаних з лікуванням в 3,34 рази і частоту депресивних розладів в 1,98 разів

Теоретичне значення роботи

Теоретичне значення роботи полягає у встановленні переваг застосування у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям агоністів гонадотропін-релізінг-гормону та рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії в протоколах контрольованої оваріальної стимуляції, визначенні особливостей стану мікробіоти піхви за допомогою кількісних методів ампліфікації нуклеїнових кислот, а також персоніфікації кріоембріотрансферу. Автором доведено, що індивідуальний підбір протоколів стимуляції суперовуляції приводить до мінімізації витрат в циклі запліднення *in vitro*, підвищення числа вагітностей і живонароджень.

Практичне значення роботи

Дисертантом запропонована оптимізована методика стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям для застосування в практичній діяльності репродуктологів. Розроблені клінічні рекомендації мають вагомe значення для щоденної роботи клінік репродуктивної медицини.

Отримані результати дослідження впроваджено в роботу ТОВ «Неомед 2007» Медичного центру «Мати та дитина» у філіях міст Житомира, Київ та Львіва, Медичного центру ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса»» м. Одеси.

Отримані теоретичні розробки можуть бути використані у підготовці студентів, лікарів гінекологів-інтернів, курсантів на кафедрах акушерства та гінекології.

Оцінка структури, змісту дисертації та автореферату

Виконана Багатько Ольгою Володимирівною дисертаційна робота викладена державною мовою, побудована за звичайним типом і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота добре ілюстрована таблицями, рисунками.

У вступі висвітлена актуальність поставленого наукового завдання, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, апробація матеріалів дисертації, публікації, обсяг і структура дисертації.

У першому розділі на підставі вивчення літературних джерел представлений аналіз сучасного стану проблеми трубно-перитонеального безпліддя у жінок, а саме розповсюдженості, етіології, методів лікування та якості життя. Знайдена інформація свідчить про поширеність та актуальність проблеми в усьому світі. Виділені спірні, мало або зовсім невивчені питання. У підсумку лаконічно обґрунтована актуальність обраного напрямку досліджень, що потребують конкретного вирішення.

Другий розділ присвячений матеріалам та методам дослідження. Представлена робоча гіпотеза, передбачувані способи вирішення наукового завдання, дизайн дослідження. Матеріал дослідження достатній для вирішення поставлених завдань і отримання вірогідних висновків та включає 387 пацієнтки для ретроспективного і 300 пацієнток для проспективного дослідження. Обрані автором методи дослідження є сучасними та інформативними.

Третій розділ включає оцінку порівняльної ефективності лікування трубно-перитонеального безпліддя при використанні різних протоколів стимуляції суперовуляції в циклах запліднення *in vitro*. Дисертантом доведено, що оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є короткий протокол стимуляції суперовуляції з антагоністами гонадотропін-рілізінг-гормону.

Четвертий розділ розкриває дані щодо клініко-анамнестичної характеристики та результатів обстеження пацієнток. Аналіз соціального стану, соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу, даних об'єктивного обстеження з визначенням гормонального статусу і складу вагінальної мікробіоти показав однорідність досліджуваних груп і можливість проведення порівняльного аналізу.

Автора вигідно вирізняє з-поміж інших робіт представлена у п'ятому розділі оцінка вихідної якості життя жінок з трубно-перитонеальним безпліддям та її динаміка при проведенні різних методик стимуляції суперовуляції. Дослідниця показала, що якість життя, переносимість лікування, рівень страху перед ін'єкціями та ступінь тривоги й депресії, пов'язані з лікуванням при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії суттєво краще в порівнянні зі щодобовим введенням рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії.

Шостий розділ презентує докази ефективності застосування запропонованої оптимізованої методики стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, не лише за медичними, а й за економічними показниками., що яскраво продемонстрував проведений фармако-економічний аналіз. Оптимізована методика проведення стимуляції суперовуляції дозволила скоротити тривалість стимуляції; отримати більшу кількість ооцитів і покращити їх якість, збільшити рівень бластуляції і закономірно підвищити частоту настання вагітності в перших 3 циклах на 22,23%; знизити частоту ускладнень вагітності, етіологічним чинником яких може бути запальний процес, в декілька разів; зменшити затрати на отримання одного новонародженого в 1,6 разів.

У заключному розділі приведений аналіз отриманих результатів дослідження, їх узагальнення та порівняння з літературними даними. Цей розділ дає повне бачення проведеної роботи та дозволяє оцінити високий теоретичний рівень дисертації, а також віддати належне професіоналізму та кваліфікації автора.

Висновки та практичні рекомендації, як і всі положення дисертації, закономірно витікають із суті проведених досліджень, достатньо обґрунтовані і логічно завершують дисертаційну роботу.

Список використаної літератури включає 221 джерел літературних джерел, що є достатнім, і побудований за вимогами державного стандарту.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях та авторефераті.

Результати дисертаційного дослідження апробовані на Науково-практичних конференціях з міжнародною участю.

За результатами дисертації опубліковано 6 робіт, з яких 4 – статті в спеціалізованих фахових виданнях України, 1 – стаття в іноземному журналі, 1 – тези.

Матеріали дисертації в повній мірі відображені в авторефераті.

Автореферат структурно відповідає діючим вимогам. 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, яка повністю відповідає загальним висновкам дисертації. Представлений автореферат дає повне уявлення про наукову цінність і значущість дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Дисертація написана науковою мовою. Думки автора викладені доступно для сприйняття. В той же час в ній зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, які не впливають на загальне враження від роботи. Під час рецензування виникли наступні запитання до дисертанта:

- Чим обумовлений вибір препарату стимуляції та обраного для дослідження фактора безпліддя?

- Чи спостерігали ви за подальшою долею дітей, народжених завдяки описаним методикам?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в практичній роботі лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів.

Теоретичні положення дисертації доцільно використовувати при додипломній та післядипломній підготовці лікарів акушерів-гінекологів.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук

За актуальністю теми, обсягом, методологією та якістю проведених досліджень, які мають безсумнівну наукову новизну, теоретичний інтерес та практичне значення дисертація Багатько Ольги Володимирівни «Удосконалення протоколів стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним фактором в програмах запліднення *in vitro*», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Наталії Олександрівни Данкович, є висококваліфікованою закінченою науково-дослідною

роботою, яка вирішує конкретне завдання сучасного акушерства та гінекології – підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям шляхом оптимізації методики стимуляції суперовуляції на підставі проведення порівняльного аналізу клінічних, ембріологічних, фармакоекономічних результатів та якості життя при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої й короткої дії та здійсненні індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу.

Вважаю, що робота Багатько Ольги Володимирівни «Удосконалення протоколів стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним фактором в програмах запліднення *in vitro*» за актуальністю наукового завдання, яке вирішувалося, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю відповідає вимогам, встановленим «Порядком присудження наукових ступенів», затвердженого Кабінетом Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 із змінами, внесеними згідно з Постановами № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016 і № 943 від 20.11.2019 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2
Вінницького національного медичного університету
МОЗ України,
д.мед.н., професор
О. В. Булавенко

