

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., проф. О.М. Носенко
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 МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми

На сучасному етапі проблема безпліддя набуває не тільки медичного, а й великого соціально-демографічного, а також економічного значення. Поширеність безплідного шлюбу в світі становить до 15% в і не має тенденції до зниження, при цьому показник, рівний 15%, за даними ВООЗ, є критичним для популяції. За статистичними даними, в світі щорічно реєструється 2-2,5 мільйона нових випадків чоловічого і жіночого безпліддя. Причиною безплідного шлюбу в 40-50% випадках є патологія репродуктивної системи у одного з подружжя, рідше - в 25-30% - в обох. За даними ВООЗ, існує 22 чинники жіночого безпліддя, серед яких за частотою трубно-перитонеальне посідає друге місце. При абсолютному трубно-перитонеальному безплідді показано лікування в циклах запліднення *in vitro*.

За останні роки ефективність методів запліднення *in vitro* жінок з трубно-перитонеальним безпліддям значно не змінилася, частота настання клінічної вагітності та пологів живим плодом, як і раніше, не перевищує 33% та 24,8% на цикл лікування. Проблемними питаннями протоколів стимуляції суперовуляції при трубно-перитонеальному безплідді залишаються: вибір між довгим протоколом з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормонів і коротким протоколом з агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів; вибір гонадотропінів; підготовка ендометрія до кріоембріотрансферу. Інтерес представляє оцінка доцільності застосування для стимуляції суперовуляції рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону або тривалої, або короткої дії з позиції їх вартості та ефективності.

Тому 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 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

У дисертації приведено нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям.

Дисертанткою на підставі ретроспективного дослідження показано, що жінки з трубно-перитонеальним безпліддям в довгому протоколі з агоністами гонадотропін-релізінг гормону потребують більш тривалої стимуляції з використанням більших сумарних доз рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону при однаковій кінцевій ефективності з коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-релізінг гормону, тобто оптимальним для жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є короткий протокол стимуляції суперовуляції.

Доведено, що середній термін стимуляції суперовуляції при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії менше, ніж при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії, а кількість отриманих ооцитів і кількість зрілих ооцитів вище.

Аналіз якості життя пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям показав, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбулося її покращення в емоційній сфері при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії, а при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії відбулося її погіршення за рахунок рольового функціонування і, як результат, загальна оцінка якості життя у зв'язку з лікуванням була вірогідно вище після використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії, а страх, пов'язаний з лікуванням, й клінічно виражена тривога реєструвалась рідше.

Проведення фармакоекономічного аналізу виявило, що витрати на проведення стимуляції суперовуляції при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії на отримання одного ооциту, одного зрілого ооциту, однієї бластоцисти, бластоцисти високої якості, однієї вагітності й одного живонародження були меншими, ніж при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії.

Отримані автором нові наукові дані дозволили обґрунтувати переваги оптимізованої методики стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям з використанням рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу і довести підвищення при її використанні ефективності циклів запліднення *in vitro*, а саме: збільшення частоти настання вагітності на 15,61% та живонароджень – на 12,87%.

Теоретичне значення роботи

Теоретичне значення роботи полягає у визначенні переваг використання під час проведення стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям агоністів гонадотропін-релізінг-гормону, рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії, визначенні особливостей стану мікробіоти піхви за допомогою кількісних методів ампліфікації нуклеїнових кислот і відповідній персоніфікації кріоембріотрансферу. Дисертантом переконливо доведено, що проведення коректно підібраних етапів стимуляції суперовуляції приводить до мінімізації витрат в циклі запліднення *in vitro*, підвищення числа вагітностей і живонароджень.

Практичне значення роботи

Для лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів запропонована оптимізована методика стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям. Розроблені клінічні рекомендації мають велике значення для практичної роботи акушерів-гінекологів і репродуктологів.

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

Отримані теоретичні розробки можуть використовуватися при 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 221 джерел літератури представлений аналіз сучасного стану проблеми трубно-перитонеального безпліддя у жінок, а саме розповсюдженості, етіології, методів лікування та якості життя. Проаналізовані літературні джерела свідчать про поширеність та актуальність проблеми в усьому світі. Виділені питання, що є дискусійними, мало або зовсім невивченими. У підсумку лаконічно обґрунтована актуальність обраного напрямку досліджень, що потребують конкретного вирішення.

Другий розділ відображає методологію та матеріал, методи дослідження та лікування. Приведена робоча гіпотеза, передбачувані способи вирішення наукового

завдання, дизайн дослідження. Матеріал дослідження, представлений 387 пацієнтками ретроспективного і 300 жінками проспективного дослідження достатній для вирішення поставлених завдань і отримання вірогідних висновків. Методи дослідження, використані автором, сучасні та інформативні

Третій розділ присвячений оцінці ефективності лікування трубно-перитонеального безпліддя при використанні різних протоколів стимуляції суперовуляції в циклах запліднення *in vitro*. Автор переконливо довела, що оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є короткий протокол стимуляції суперовуляції з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону.

У четвертому розділі приведені дані щодо клініко-анамнестичної характеристики та результатів обстеження пацієнок. Вивчення соціального стану, соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу, даних об'єктивного обстеження з визначенням гормонального статусу і складу вагінальної мікробіоти показало гомогенність досліджуваних груп і можливість проведення порівняльного аналізу.

Особливий інтерес викликає представлена автором у п'ятому розділі оцінка вихідної якості життя жінок з трубно-перитонеальним безпліддям та її зміни при проведенні різних методик стимуляції суперовуляції. Дисертантка показала, що якість життя, переносимість лікування, рівень страху самоін'єкцій та ступінь тривоги й депресії, пов'язані з лікуванням при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії суттєво краще, ніж щодобового введення рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії.

Шостий розділ переконливо доводить ефективність застосування запропонованої оптимізованої методики стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, не тільки за ембріологічними та клінічними даними, але й за показниками проведеного фармакоекономічного аналізу. Оптимізована методика проведення стимуляції суперовуляції дозволила скоротити тривалість стимуляції; отримати більшу кількість ооцитів і кращої якості, відповідно, бластоцист; 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 раза.

У заключному розділі представлений аналіз отриманих результатів дослідження та їх узагальнення в порівнянні з даними світової літератури. Цей розділ вдало доповнює характеристику теоретичного рівня дисертації, а також демонструє високий рівень професійної зрілості та наукової кваліфікації автора.

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

Список використаної літератури включає достатню кількість літературних джерел 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 повністю відображені в авторефераті.

Автореферат структурно відповідає існуючим 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 вишуканою науковою мовою. Робота повністю доступна до розуміння тих процесів, які досліджує автор, однак в ній зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи. Під час рецензування виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Якій кількості пацієнток при стимуляції суперовуляції із застосуванням рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії Вам прийшлося додавати рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон короткої дії? Скільки у середньому днів?

2. Чи вважаєте Ви за потрібне проводити в повсякденній практиці психометричне обстеження пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям та оцінку їх якості життя в циклах запліднення *in vitro*?

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
професор кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету
МОЗ України,
д.мед.н., професор


