ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора Семенюк Людмили Миколаївни
на дисертацію Берая Дженеті Юріївни
«Безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією: діагностика
і тактика лікування», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02
при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

При оцінці актуальності обраного наукового напрямку необхідно зазначити на той момент, що репродуктивне здоров'я жінок є основою нормальної демографічної ситуації в країні. Останніми роками в Україні наголошується деяке погіршення стану репродуктивного здоров'я жінок, а серед основних причин такої негативної тенденції виділяють зростання соматичної захворюваності дисгормонального ґенезу, високий рівень непланованої вагітності, погіршення економічного стану населення, збільшення числа інфекцій, що передаються статевим шляхом, більш ранній початок статевого життя з частою зміною статевих партнерів тощо.

У вирішенні державної програми «Репродуктивне здоров'я» вивчення форм і методів лікування тиреоїдної патології у жінок репродуктивного віку є одним з найбільш пріоритетних напрямів. Одним з найчастіше використовуваних методів лікування даної патології є корекція дисгормональних порушень.

Не дивлячись на заходи, що проводяться щодо удосконалення різних консервативних методик лікування безпліддя, ефективність їх залишається недостатньо високою, що може призводити до необхідності оперативного лікування, при цьому багато авторів розглядають питання саме своєчасної діагностики безпліддя що, безумовно, може підвищити ефективність лікування, особливо при поєднанні з тиреоїдною патологією.

Останніми роками все частіше з'являються наукові повідомлення про необхідність комплексного походу до вирішення найважливіших проблем сучасної гінекології, особливо у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології.

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій з проблеми безпліддя, не можна вважати дану проблему повністю вирішеною, особливо в плані ефективності лікування безпліддя при тиреоїдній патології. Усе викладене вище з'явилося для нас підставою до обрання даної наукової проблеми.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

На мій погляд, авторка вдало сформулювала мету дослідження, а серед поставлених задач можна виділити найбільш важливі: встановити частоту та структуру порушень репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією; представити результати порівняльного аналізу причин порушень репродуктивної функції показав у жінок з тиреоїдною патологією; оцінити функціональний стан ендометрія та порушення рецептивності у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології.

Це дозволяє вирішувати проблему цілком з використанням нових моментів відновлення репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією.

Серед основних моментів наукової новизни можна зазначити, що авторці вдалося встановити нові ланки патогенезу безпліддя в жінок з тиреоїдною патологією на основі встановлених кореляційних зв'язків між ехографічними, ендокринологічними та морфологічними показниками. З наукової точки зору дуже важливі представлені порівняльні аспекти різних варіантів гормональної корекції в жінок до та після лікування безпліддя. Це дозволило науково обґрунтувати саме доцільність удосконалення існуючих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Новим в роботі є представлення наукового обґрунтування застосування допоміжних репродуктивних технологій в жінок з тиреоїдною патологією. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності лікування безпліддя в жінок з тиреоїдною патологією, особливо в аспекті зниження подальших репродуктивних втрат.

Розглядаючи питання практичного значення докторської дисертації Берая Дженеті Юріївни «Безпліддя у жінок із тиреоїдною патологією: діагностика і тактика лікування», необхідно виділити ту обставину, що авторкою встановлені основні варіанти клінічного перебігу різних форм тиреоїдної патології при наявності та відсутності безпліддя. Крім того, представлено порівняльну оцінку клінічних проявів, порушень ендокринологічного статусу при різних методах лікування тиреоїдної патології. Серед основних аспектів практичного значення виконаної докторської дисертації слід вказати, що авторкою встановлено

порівняльні аспекти причин, частоти і структуру різних форм тиреоїдної патології у жінок із безпліддям. Крім того, авторкою визначено основні ендокринологічні маркери ефективності лікування з врахуванням ендокринологічного варіанту тиреоїдної патології. Запропоновано методи контролю за ефективністю діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, що проводяться у жінок з різними формами тиреоїдної патології, а також перебігу безпліддя в цих жінок.

На основі отриманих результатів авторці удалося виконати одне з основних завдань наукової роботи у вигляді розробки та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з різними варіантами тиреоїдної патології на основі вдосконаленої тактики допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя.

Аналізуючи основні особливості побудови дисертації, можна відмітити використання класичного принципу, згідно з яким робота містить усі необхідні розділи. Варто виділити етапність проведення дослідження і взаємозв'язок усіх розділів дисертаційної роботи – починаючи з аналізу причин безпліддя у жінок і тиреоїдною патологією до використання допоміжних репродуктивних технологій.

Використовуючи сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури, авторка представила аналіз сучасного стану проблеми безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією, при цьому авторка наводить дані світової статистики, які свідчать про виключну важливість проблеми, що вивчається. Також дуже детально висвітлені питання частоти, структури, прогнозування, профілактики і лікування порушень репродуктивної функції у цих пацієнток. Позитивним моментом є широке використання даних останніх пленумів та з'їздів Асоціації акушерів-гінекологів України. Аналіз літератури добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений. Висновок по даному розділу переконливо свідчить про необхідність підвищення ефективності діагностичних та лікувальних заходів у цих пацієнток.

При викладенні авторкою основних методів дослідження необхідно відмітити широкий спектр використаних інструментальних, лабораторних, морфологічних і статистичних методів дослідження. Авторка дає чітке обґрунтування необхідності використання саме цих методів і показників. Методики описані достатньо змістовно та інформативно. Крім того, в цьому розділі авторка змістовно зупинилась на необхідності вдосконаленого підходу до відновлення репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією.

Мені сподобався представлений клінічний аналіз перебігу різних форм тиреоїдної патології, заснований на особистому багаторічному досвіді авторки. Отримані результати є дуже важливими, інформативними, представлені і широко дискутувались на науково-практичних форумах щодо сучасних методів діагностики і лікування в гінекології. Авторці вдалось показати роль показників оваріального резерву в ефективній підготовці жінок з тиреоїдною патологією до використання допоміжних репродуктивних технологій. Це дуже важливі моменти, які необхідно широко обговорювати на всіх рівнях практичної охорони здоров'я, а також у наукових колективах країни. У цьому розділі авторці вдалося довести необхідність підвищення ефективності лікування порушень репродуктивної функції у цих жінок на сучасному етапі.

Серед отриманих автором результатів можна виділити наступне: у жінок з різними формами тироїдної патології у 49,4% має місце первинне безпліддя, у 50,6% – вторинне. Жіноче безпліддя діагностовано у 65,9% пацієнток, чоловічий фактор – у 25,4%, неясного генезу – у 8,7% випадків. У структурі причин жіночого безпліддя переважали трубно-перитонеальний фактор (37%), зовнішній генітальний ендометріоз – 36,4% та ендокринний фактор – в 23,2%. У 23,8% жінок відмічено поєднання різних факторів безпліддя. Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією показав, що провідне місце в структурі причин безпліддя у жінок з аутоімунним тироїдитом займав зовнішній генітальний ендометріоз (34,4%), з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя (29,8%), з компенсованим гіпотиреозом – зовнішній генітальний ендометріоз (26,6%), з еутиреоїдним зобом – трубно-перитонеальний фактор (39,8%). При оцінці функціонального стану ендометрія у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології встановлені запально-подібні зміни з підвищенням експресії маркерів плазматичних клітин CD138, макрофагів CD68 і натуральних кілерів CD56, а також посиленням процесів проліферації клітин в стромі й апоптозу в епітелії. Слід відзначити, що кореляції між рівнем експресії всіх маркерів в ендометрії і титром антитиреоїдних антитіл в сироватці крові виявлено не було, а аутоантитіла розцінювалися як маркери генералізованої аутоімунної дисфункції. Крім того, відмічено значне порушення рецептивності, про що свідчить більш ніж трьохкратне зниження

експресії LIF в ендометрії, що дозволяє розцінювати наявність антитіл до тиреопероксидази як прогностичний маркер порушень імплантації. Стимуляція суперовуляції в програмах екстракорп-рального запліднення у жінок з тиреоїдною патологією призводить до гіперстимуляції щитоподібної залози, про що свідчить підвищення рівня тиреотропного гормону в ранні терміни індукованої вагітності порівняно з початковим в 1,5-2,0 рази, але ці зміни у жінок без патології щитоподібної залози носять транзиторний характер. При компенсованому гіпотиреозі вони свідчать про необхідність більш раннього, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-тироксину, а при носійстві антитіл до тиреопероксидази призводять до відносної гіпотироксинемії внаслідок зниження адаптаційних можливостей щитоподібної залози, ураженої аутоімунним процесом. Транзиторний гестаційний гіпертиреоз, що поєднується з раннім токсикозом вагітних, відмічений при багатоплідній індукованій вагітності у 3,5-3,8 разу частіше, ніж при одноплідній як індукованій, так і спонтанній вагітності, і безпосередньо залежить від рівня хоріонічного гонадотропіну людини. У третини вагітних (33,3%) без патології щитоподібної залози при важкій формі синдрому гіперстимуляції яєчників розвивається субклінічний гіпотиреоз, зумовлений супрафізіологічними концентраціями естрадіолу. У жінок з носійством антитіл до тиреопероксидази відмічено достовірне підвищення частоти раннього токсикозу вагітних, загрози переривання вагітності, відшарування і гіпоплазії хоріону, ранніх репродуктивних втрат порівняно з пацієнтками без патології щитоподібної залози.

Резюмуючи результати власних досліджень можна відмітити, що всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, лікувальні і профілактичні методики дозволяють підвищити ефективність лікування безпліддя у жінок із тиреоїдною патологією.

За темою дисертації опубліковано 42 роботи з яких 28 статей в наукових провідних фахових журналах та збірниках, рекомендованих переліком МОН України, 12 тез на науково-практичних конференціях, причому більшість робіт – самостійні. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів м. Києва та України, а також на багатьох науково-практичних конференціях за фахом (2020-2022 рр.).

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі безперервного професійного розвитку не тільки акушерів-гінекологів, але й ендокринологів.

Зауважень принципового характеру в мене немає. Серед незначних недоліків можна виділити:

- відсутність кореляції між ендокринологічними та ехографічними дослідженнями;
- розроблені методи діагностики оваріальної дисфункції не оформлені в кінцеву запатентовану комп′ютерну програму для практичної охорони здоров'я;
- в комплексі лікувальних заходів не повністю відмічена роль імунологічної корекції.

Для дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1) Які відмінності клініки тиреоїдної патології в залежності від репродуктивного анамнезу та віку жінок?
2) Чому Ви обрали саме ці імунологічні показники?
3) Які нові організаційні заходи Ви можете рекомендувати по підвищенню ефективності лікування безпліддя в жінок з тиреоїдною патологією?

ВИСНОВОК

Дисертація Берая Дженеті Юріївни «Безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією: діагностика і тактика лікування», виконана на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок з тиреоїдною патологією на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Авторці вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності лікування безпліддя та зниження репродуктивних втрат у жінок із тиреоїдною патологією.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент
завідувач відділу репродуктивної медицини
та хірургії Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук професор Л. М. Семенюк

ПІДПИС
ЗАСВІДЧУЮ
Старший інспектор з кадрів

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 31.03.2023

Вчений секретар
доктор медичних наук професор О. А. Галушко