

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію

Камінського Анатолія Вячеславовича

«Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія

Атуальність теми.

Прогнозоване зниження чисельності населення в Україні, усе більше демографічне старіння, посилення економічного навантаження на працездатне населення актуалізують проблему збереження репродуктивного потенціалу країни та поліпшення репродуктивного здоров'я населення. До важливих показників репродуктивного здоров'я жінки належить безпліддя.

Безпліддя - одна з найважливіших медичних, соціальних і державних проблем, яка з року в рік набуває все більшої актуальності. В даний час в Україні налічується близько 20% безплідних пар. Серед причин безпліддя можна виділити як органічні, так і функціональні, а також комбінацію чинників.

Слід також зазначити, що здатність жінки до зачаття пов'язана не тільки зі станом її репродуктивної системи, але і з її психоемоційним станом. Гіподинамія, недостатність і неповноцінність сну, прийом медикаментозних препаратів, урбанізація, лавиноподібний розвиток інформаційних технологій, забруднення навколишнього середовища призводять до невміння управляти стресом і розвитку патологічних реакцій в організмі жінки, що, в свою чергу, обумовлює зниження репродуктивного потенціалу.

У дослідженнях, опублікованих журналом *Fertility and Sterility* в 2005 році, фахівці Каліфорнійського Університету в Сан-Дієго стверджували, що стрес може негативно впливати навіть на результати репродуктивних технологій, включаючи екстракорпоральне запліднення.

Цей факт вказує на необхідність приділяти належну увагу впливу стресових факторів в процесі діагностики і лікування безпліддя, а також на необхідність включення антистрессової терапії і корекції стрес-індукованих порушень в схеми лікування.

Отже, дисертаційне дослідження Камінського А.В. є своєчасним і присвячене актуальній для сучасної гінекології проблемі – підвищенню ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого диференційованого відносно виявлених психосоціальних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (№ державної реєстрації 0114U002226), «Визначення ролі коморбідних станів в процесі формування безплідного шлюбу для оптимізації заходів по збереженню репродуктивного, соматичного здоров'я жінок та їх потомства» (№ державної реєстрації 0117U002470), що виконуються відповідно до плану науково-дослідних робіт УДІР НМАПО імені П.Л.Шупика.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автору вдалося на основі комплексного обстеження жінок пацієнок програм ДРТ з урахуванням їх психосоматичних особливостей розробити концепцію неефективності лікування безпліддя як проблеми виснаження та зриву адаптаційних можливостей організму: на тлі нейроендокринних порушень, хронічного запалення органів малого тазу, гормонального та імунологічного дисбалансу відбуваються порушуються морфофункціональні властивості ендометрію, спостерігається дисбаланс стероїдних рецепторів, наслідком чого є несприятливі умови для інвазії ембріону і розвитку вагітності.

Вперше встановлена частота психоемоційних порушень у жінок с трубно-перитоніальним фактором безпліддя. Доповнені теоретичні уявлення про психофізіологічні особливості стану безплідних жінок – пацієнок програм

ДРТ. Вперше показано, що особистісні характеристики безплідних жінок обумовлюють порушення психологічної адаптації, що з часом проявляється у розвитку соматоформної патології, яка без відповідної корекції не дозволяє ефективно застосувати ДРТ.

Вперше доведена роль у неефективності лікування безпліддя таких стресасоційованих станів як хронічний тазовий біль та ожиріння. Показана також негативна роль при лікуванні безпліддя аутоімунної патології, що тісно пов'язана з різними невротичними розладами.

Показано, що психоемоційні розлади жінок з безпліддям супроводжуються змінами гормонального статусу з дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії, дисбалансом синтезу мелатоніну, що обумовлює неуспішність застосування ДРТ-технологій. Тлом для запальних захворювань та неефективності лікування безпліддя є бактеріальний вагіноз, що виявлявся у третини пацієток з соматоформними порушеннями.

Доповнені існуючі теоретичні уявлення про роль психосоматичних порушень у ефективності застосування методів ДРТ. Запропоновані фактори неефективності лікування безпліддя: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0), альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9).

Проведені дослідження створили теоретичну базу для розробки патогенетично обґрунтованого, диференційованого алгоритмізованого підходу до обстеження жінки з урахуванням психоемоційного статусу та лікування на етапі підготовки до програм ДРТ з включенням методик психокорекції та терапевтичних впливів, спрямованих на усунення виявлених порушень для забезпечення оптимальних умов для настання вагітності.

Практичне значення одержаних результатів.

Для впровадження в практику роботи репродуктивних клінік рекомендовано комплекс методів дослідження, що дозволяє виявити фактори, які можуть мати негативний вплив на лікування безпліддя трубно-перітонеального генезу. Наголошено на необхідності професійного психологічного супроводу на всіх етапах підготовки та проведення програм ДРТ.

Розроблений і апробований діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик, дозволяє покращити психоемоційний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що підвищує ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій, що містяться в дисертації забезпечена достатнім фактичним матеріалом та використанням для обробки отриманих даних сучасних методів математичного аналізу, що надає проведеним дослідженням силу переконливості.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшов методологічно вірно, послідовно виконуючи всі етапи дослідження, завершивши, таким чином, всю визначену проблему. Вирішивши поставлені завдання, автор розкрив нові аспекти неспішності лікування безпліддя методами ЕКЗ у пацієнток в стані психоемоційного дизадаптоу та запропонував заходи подолання даної проблеми, зробивши таким чином суттєвий внесок у вирішення однієї із важливих проблем сучасної гінекології та репродуктології.

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, логічно випливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

У дисертації представлено великий фактичний матеріал, отриманий на основі обстеження 233 пацієнток з безпліддям (основна група) та 90

фертильних жінок (контрольна група), які звернулися до жіночої консультації для передгравідарної підготовки перед запланованою вагітністю. Після проведення анкетування жінок та консультації психолога серед пацієнток основної групи були виділені 2 підгрупи: О1 група – 61 жінка з вираженими психоемоційними розладами; О2 група – 32 жінки без виражених психоемоційних розладів.

Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою і складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, , списку використаних джерел, який включає 298 посилань. Матеріал викладено послідовно, грамотно з достатньою кількістю ілюстративного матеріалу.

У вступі роботи чітко й обґрунтовано висвітлені задачі дослідження та новизна, що внесена автором в дослідження проблеми, а також основні положення, які виносяться на захист.

Узагальнюючи та аналізуючи літературні дані, автор справедливо вказує на те, що стан репродуктивного здоров'я жінки обумовлений різноманітними факторами, серед яких суттєве місце займають наявність психоемоційних та соматичних захворювань, що на сьогоднішній день визнається багатьма авторами, проте конкретні механізми мало вивчені і не до кінця визначені. Питання умов настання та збереження вагітності у жінок з психоемоційними розладами, які потребують застосування методів ДРТ, практично не висвітлені, відсутній клініко-патогенетичний підхід до ведення таких жінок на етапі підготовки та проведення програм ДРТ. Аналіз даних літератури дозволив автору обґрунтувати доцільність обраного для дослідження напрямку, визначити методи його рішення.

Проаналізувавши 2 розділ роботи, у якому описані використані методи та матеріал дослідження, слід відмітити вдалий методичний підхід та застосування комплексу сучасних, високоінформативних методів дослідження. Вважаю необхідним також відмітити, що кількість спостережень, їх характер, взаємна обумовленість в аспекті досягнення мети, а, головне, методичне

підкріплення цільових питань дослідження з прийняттям до уваги клінічних даних роботи, дає можливість вважати отримані результати, висновки і положення достовірними. Такий комплексний підхід до проблеми в цілому є безумовно обґрунтованим, так як дозволив отримати ряд важливих в теоретичному та практичному відношенні фактів.

У розділі 3 представлено дані клініко-статистичного аналізу особливостей медико-соціального статусу, загальносоматичного та репродуктивного анамнезу жінок з безпліддям та психоемоційними розладами. Серед жінок з вираженими психоемоційними розладами більша частка пацієнток у віці старше 40 років (23,0 %). За соціальним статусом статистично вищим був відсоток службовців (44,3 %) та меншим – робітниць (13,1 %). Відмічена висока частота куріння (47,5 %) та професійних шкідливостей (36,1 %), достовірно вища частота пізнього менархе (14,8 %) та альгодисменореї (26,2 %), висока частота ко- та поліморбідності тубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною патологією. Сумарно найчастіше відмічались різноманітні захворювання інфекційного генезу, такі як хронічні сальпінгофорити (27,9 %) та ендометрити (24,6 %), рецидивуючі кольпіти (21,3 %). Достовірно частіше мав місце едометріоз (18,0 %). Найчастіше серед соматичних захворювань відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (40,0 %) та ожиріння (42,6 %), серцево-судинна патологія (24,5 %), патологія щитовидної залози (19,7 %), сечовидільної системи та дихальних шляхів (27,9 % та 29,5 %). Достовірно найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 % пацієнток без таких розладів).

Особливо хочу зупинитись на четвертому розділі дисертації, у якому автором вперше на основі комплексного обстеження дана детальна характеристика психоемоційного та нейровегетативного статусу безплідних жінок – пацієнток програм ДРТ.

Аналіз опитування за індивідуально-типологічним опитувальником (ІТО) Л. М. Собчик показав, що відсоток недостовірних тестів за шкалою «брехні» в

групі пацієнок програм ДРТ був в 3,9 рази вище, що свідчить про бажання показати себе в кращому світлі, нещирість, неготовність до відвертого діалогу. Параметри психоемоційного стану більшості безплідних жінок характеризують їх як акцентуївану, дезадаптовану особистість. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно. При цьому від 25, % до 40,0 % пацієнок за окремими параметрами отримують оцінку 7 і більше балів, що відображає підвищену підозрілість, боязкість, вразливість, песимістичність, мінливість настрою при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки.

Проведена оцінка результатів тестування пацієнок за опитувальником Вейна виявила значну поширеність синдрому вегетативної дисфункції у жінок з безпліддям: сумарна оцінка вище 15 балів відмічена у 72,1 % проти 23,3 % жінок контрольної групи. Частота порушень сну від легких до серйозних проявів виявилась склала 78,1 % при безплідді проти 47,8 у фертильних жінок.

Половина жінок основної групи відзначили підвищений рівень стресу за останній рік (методика Холмса–Раге), частота підвищення реактивної тривожності (методика Спілбергера, Ханіна) також була достовірно більшою. Привертає увагу майже п'ятикратне зростання частоти депресивних станів (шкала депресії Бека).

Дуже цікавими є наведені автором результати кореляційного аналізу рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок із безпліддям, який показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії, що свідчить про регуляційну роль цього гормону у процесах адаптації. Отримані дані відкривають можливості застосування препаратів мелатоніну не тільки для корекції розладів сну, але і для підвищення ефективності лікування безпліддя.

В рамках дослідження репродуктивних установок використовувався комплекс методів: Фрайбурзький особистісний опитувальник (FPI); тест міжособистісних відносин Лірі; модифікована методика «Факти, що

асоціюються з народженням дитини»; опитувальник вивчення репродуктивних установок. Встановлено, зокрема, перетворення гендерної ідентичності у безплідних пацієнтів: жінки демонструють андрогінно-чоловічу ідентичність, чоловіки є андрогін-жіночими.

Проведений також детальний аналіз впливу особистісного профілю безплідних пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій на якість їх життя: найбільш суттєвими особистісними детермінантами якості життя є невротичність, депресивність та емоційна лабільність, які не тільки погіршують якість життя, але є і факторами ризику негативного результату ДРТ.

Дослідженнями біоелектричної активності кори головного мозку у жінок з безпліддям підтвердило гіпотезу особливої стресової вразливості під час «вікна імплантації».

Розділ 5 є логічним продовженням попереднього, адже у ньому досліджено стресасоційовані коморбідні з безпліддям стани: синдром хронічного тазового болю та аліментарне ожиріння. Показано, що у жінок з хронічним тазовим болем вищий рівень сприйняття стресу та нервоово-психічної напруги, з одного боку, та більш значні порушення репродуктивної функції, з іншого. Обстеження пацієнток з аліментарним ожирінням при використанні методик оцінки копінг поведінки (CISS) та харчової поведінки (DEBQ), ліпідного профілю та інсулінрезистентності, показало, що початковою ланкою патогенезу ожиріння виступає ліпотоксичність при вторинній ролі інсулінорезистентності. Безплідні пацієнтки частіше вибирають емоційно-орієнтовану копінг-поведінку з униканням проблемної ситуації, «заїданням» проблем, що не є продуктивним з точки зору вирішення ситуації. Навіть незначний стрес, призводить до порушення адекватної секреції інсуліну і контрінсулярних гормонів, формуючи або підтримуючи інсулінорезистентність.

У розділі 6 із застосуванням потужного арсеналу досліджень (анамнестичні, рівень антифосфоліпідних антитіл, система гемостазу, генетичні дослідження) переконливо доведена суттєва роль протромботичних станів у

неефективності допоміжних технологій лікування безпліддя при наявності психоемоційних проблем.

При дослідженні гормонального статусу за рівнем гормонів у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами (розділ 7) встановлено дисбаланс гонадотропних та статевих гормонів, який проявлявся відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії. Такі зміни підтверджено кольпоцитологічними дослідженнями, за якими ановуляторний менструальний цикл по гіперестрогенному типу діагностовано у 62,5 % жінок.

Результати математичної оцінки виділених факторів ризику неефективності програм ЕКЗ (розділ 8), підтверджують істотне значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу, і свідчать про необхідність їх діагностувати і коригувати при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Надзвичайно цікавим, насиченим та добре ілюстрованим є 9 розділ роботи, у якому наведений цілий комплекс діагностичних маркерів рецептивності ендометрію пацієнток програм ДРТ у стані психоемоційної дизадаптації: це УЗД з доплерометрією, імунологічні дослідження (цитотоксичність природних кілерів), гістологічні та імуногістологічні дослідження (стан піноподій, маркери запалення, стероїдні рецептори).

Застосування потужного арсеналу методик дослідження при достатньому клінічному матеріалі дало теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованого диференційованого діагностично-лікувального комплексу для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами з включенням обов'язкового тестування психофізичного стану, консультацій психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик (розділ 10). Доведена висока ефективність застосування даного комплексу (підвищення ефективності проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %) дозволяє рекомендувати його до широкого впровадження в практичну медицину.

Матеріали дисертаційної роботи докладались та широко обговорені на різноманітних наукових форумах, зокрема на Європейському конгресі акушерів-гінекологів (Турин, Італія, 2016).

Основні положення дисертації викладено в 30 наукових роботах: 23 статті опубліковані в наукових фахових виданнях (з них 8 самостійних). Опубліковані праці достатньо повно розкривають суть наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Принципових зауважень немає. Серед незначних недоліків слід відмітити:

- стилістичні огріхи, нечисленні невдалі вислови, окремі помилки;
- у основних розділах відмічаються окремі повтори опису методів дослідження;
- робота дещо перевантажена таблицями та ілюстративним матеріалом, скорочення якого полегшило б сприйняття матеріалу.

Вказані зауваження не мають принципового значення і не впливають на в цілому високу позитивну оцінку дисертаційної роботи

В плані дискусії та уточнення окремих положень, висунутих автором, виникли запитання:

1. Чому Вами розглянуто лише трубно-перитоніальний фактор безпліддя? Як Ви вважаєте, чи можна використовувати Ваш діагностично-лікувальний комплекс при інших формах безпліддя?
2. Чи обов'язково у рутинній практиці застосовувати всі психодіагностичні тести, які Ви використали при дослідженні ?
3. Чому Ви вирішили дослідити рівень антифосфоліпідних антитіл?

Заключення. Враховуючи все вище викладене, вважаю можливим віднести дисертаційну роботу Камінського Анатолія Вячеславовича «Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція» (науковий консультант – докт. мед. наук, проф. Н.М.Рожковська) до категорії закінченої науково-дослідної роботи, яка містить пове рішення актуальної проблеми

сучасного акушерства і гінекології - підвищення ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого, диференційованого відносно виявлених психоемоційних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. Сукупність розроблених та запропонованих наукових положень і практичних рекомендацій дає підставу вважати, що робота є новим перспективним науковим напрямком в акушерстві та гінекології по вирішенню актуальної проблеми щодо підвищення результативності програм ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційним дезадаптозом.

За актуальністю теми, методичним рівнем, отриманими результатами дослідження вважаю, що дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія та вимогам пп. 9, 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф.

Маркін Л.Б.

Вчений секретар

25.04.19р



Ягело С.П.

вс 26.04.2019р