

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

Актуальність теми дисертації. Актуальність обраного автором наукового напрямку обумовлена наступним. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, від 60 до 80 мільйонів пар в світі страждають безпліддям. Від 2 до 10% пар не можуть зачати дитину природним шляхом, ще 10-25% не можуть мати більше однієї дитини.

Феномен безпліддя розглядається сьогодні як соціально-психологічне і біологічне неблагополуччя сім'ї, при якому має місце взаємодія і взаємовплив різноманітних факторів.

Бездітний шлюб переживається подружньою парою як серйозна стресова ситуація. Саме тому емоційний стрес, що лежить в основі адаптивних психофізіологічних процесів, розглядають як одну з ланок неуспішності лікування безпліддя. Аспекти обумовленої стресовим впливом на жіночу фертильність дисфункції регуляторних систем центрального та периферичного генезу практично не досліджені, що і зумовлює нагальну необхідність наукових досліджень в даній сфері.

Безплідний шлюб призводить до тяжкої моральної травми у жінки, викликає не тільки серйозну особистісну, сімейну та соціальну дезадаптацію, але і сприяє розвитку граничних психічних розладів.

При доведеному негативному факті психосоціального функціонування хворих з безпліддям і вказівках на доцільність залучення психологічної служби, високоякісних доказів на підтримку вибору конкретних заходів недостатньо. Нечисленність і суперечливість інформації про репродуктивні наслідки психологічного стресу, описовий характер досліджень без розкриття механізмів розвитку порушень обґрунтовують необхідність розробки стратегії ведення безплідних хворих з психоемоційними порушеннями і створення ефективних лікувально-реабілітаційних програм з психотерапевтичними впливами.

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

Виконана робота пов'язана з планом НДР кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом комплексних НДР «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).

Розглядаючи основні риси **наукової новизни** представленої докторської дисертації, необхідно відзначити, що автором запропонована оновлена концепція неефективності лікування безпліддя як проблеми дезадаптації та зриву адаптаційних можливостей організму. На тлі нейроендокринних порушень, хронічного запалення органів малого тазу, гормонального та імунологічного дисбалансу відбуваються порушення морфофункціональних властивостей ендометрію (затримка росту, невідповідність дню і фазі менструального циклу, порушення формування піноподій), дисбаланс стероїдних рецепторів (зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні підвищення кількості рецепторів до естрогенів), наслідком чого є несприятливі умови для прикріплення та інвазії ембріону.

Вперше визначена частота психосоматичних порушень у жінок с трубно-перитоніальним фактором безпліддя. Доповнені теоретичні уявлення про психофізіологічні особливості стану безплідних жінок – пацієнток програм ДРТ. Показано, що особистісні характеристики безплідних жінок (тривожність, істероїдність, нестійкість до стресу, агресивність) обумовлюють порушення психологічної адаптації (нейро-вегетативні розлади, порушення сну, підвищений рівень стресу, тривожність, депресивні стани), розвиток психосоматичної патології, що створює несприятливі умови для проведення ЕКЗ.

Вперше доведена та підтверджена статистично роль у неефективності лікування безпліддя різних стресасоційованих станів (хронічний тазовий біль, ожиріння).

Показано, що психосоматичні розлади жінок з безпліддям супроводжуються змінами гормонального статусу з дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, ознаками гіперпролактинемії, дисбалансом синтезу мелатоніну, що обумовлює як виникнення психосоматичних розладів, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій. Доведена необхідність виявлення і корекції порушень мікробіоценозу статевих органів для успішного застосування ЕКЗ.

Запропоновані нові фактори неефективності лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу. Вперше обґрунтовано значення поглибленої діагностики та корекції психосоматичних порушень при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Сформульована концепція успішного лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу на основі патогенетично обґрунтованого, диференційованого алгоритмізованого підходу до обстеження жінки з урахуванням психосоматичного статусу та лікування на етапі підготовки до програм ДРТ з включенням методик психокорекції та терапевтичних впливів для забезпечення оптимальних умов для настання вагітності.

Робота має вагомим **практичне значення**, що обумовлено наданими рекомендаціями по обов'язковому обстеженню психосоціальних особливостей та психологічного стану жінок з безпліддям та проведенню відповідного комплексу заходів при виявлених порушеннях. Для практичної репродуктології запропоновано комплекс факторів ризику для оцінки ефективності проведення ДРТ у жінок з порушеннями психосоціального статусу. Розроблена поетапна система ведення жінок, які залучені до програм ДРТ, залежно від психоемоційних порушень, що включає діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на корекцію виявлених патогенетичних ланок, що впливають на ефективність ДРТ.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, вісім розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список з 298 використаних літературних джерел.

Завдання, які стояли перед дисертантом, новизна та практична цінність роботи визначені і обґрунтовані у вступі роботи.

Огляд літератури повністю висвітлює досліджувану проблему. Критичний підхід до аналізу даних літератури дозволив автору виявити відсутні ланки в даній проблемі та визначити задачі роботи і методи їх вирішення. Слід при цьому підкреслити достатньо глибоке знання проблеми, вміння автора критично оцінювати дані літератури та узагальнювати їх.

Другий розділ роботи присвячений характеристиці матеріалу і методів дослідження. Цей розділ є основним для будь-якого наукового пошуку. При виконанні роботи використані сучасні інформативні методи дослідження. Вважаю необхідним відмітити, що кількість спостережень (233 жінки з безпліддям та 90 фертильних жінок), їх характер, а головне методичні підкріплення цільових установок дослідження з прийняттям до уваги клінічних даних роботи, дають можливість вважати отримані результати, висновки і положення достовірними. Безумовною перевагою роботи, яка суттєво підвищує достовірність отриманих даних, є використання методів математичного аналізу.

У третьому розділі наведена оцінка клініко-анамнестичних особливостей жінок з безпліддям та психоемоційними розладами. Встановлено, що серед жінок у стані психоемоційного дезадаптозу достовірно більшою була частка пацієнок у віці старше 40 років (23,0 %). За соціальним статусом статистично вищим був відсоток службовців (44,3 %). Відмічена також висока частота негативних факторів зовнішнього середовища: куріння майже у половини (47,5 %) опитуваних та професійних шкідливостей – у третини (36,1 %). Відмічена достовірно вища частота пізнього менархе (14,8 %) та альгодисменореї (26,2 %) у жінок з вираженими психоемоційними розладами. Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною патологією. Сумарно найчастіше відмічались різноманітні захворювання інфекційного генезу, такі як хронічні сальпінгоофорити (27,9 %) та ендометрити (24,6 %), рецидивуючі кольпіти (21,3 %), що свідчить на певний внесок цих факторів у патогенез безпліддя, достовірно частіше мав місце едометріоз (18,0 %).

Найчастіше серед соматичних захворювань відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (40,0 %) та ожиріння (42,6 %), у чверті жінок спостерігалась серцево-судинна патологія (24,5 %). У 3 рази частіше відмічені ендокринні захворювання, переважно патологія щитовидної залози (19,7 %). Майже у третини жінок відмічена патологія сечовидільної системи (цистити та пієлонефрити) та дихальних шляхів (хронічні тонзиліти, гайморити, бронхіти) (27,9 % та 29,5 % відповідно), що вказує на наявність персистуючої інфекції. У половини (52,5 %) жінок з вираженими психоемоційними розладами діагностовано первинне безпліддя. Достовірно найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 % у пацієнок без таких розладів).

Четвертий розділ є одним з найбільшим і теоретично найважливішим в роботі. У розділі наведено результати великої копійки роботи автора з пацієнтками програм ДРТ по оцінці стану нейровегетативної та психоемоційної адаптації з застосуванням потужного арсеналу психофізіологічних методик, опитувальників та аналізу загальної біоелектричної активності мозку (електроенцефалографія).

Показано, що основні параметри психологічного стану більшості безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ свідчать про наявність психосоматичних порушень і характеризують їх як акцентуовану, дезадаптовану особистість. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно. У 41,2% жінок рівень тривожності перевищував 7 балів, що говорить про дезадаптивний стан, схильність до нав'язливих страхів і панічних реакцій, у 26,6 % пацієнок рівень

сензитивності склав 8-9 балів, що говорить про більш виражену, невротичну структуру переживань, у 36,5% жінок рівень лабільності понад 7 балів говорить про надмірну емотивність, виражену демонстративність, прояви істероїдних рис, оцінка ригідності у 24,5 % жінок вище 7 балів вказує на інертність, тугорухливість установок, суб'єктивізм, підвищене прагнення до відстоювання своїх поглядів і принципів, критичність щодо інших думок, нестійкість до стресу; показник агресивності 24,9 % пацієток отримав оцінку в більше 6 балів, що свідчить про впертість, свавілля, агресивну манеру самоствердження всупереч інтересам оточуючих. Такі характеристики свідчать про утруднення адаптації, невротичну структуру переживань, приводять до психосоматичних порушень та неефективності програм ДРТ.

Для жінок з безпліддям характерні порушення психологічної адаптації, що проявляється порушеннями сну (67,0 %), підвищеним рівнем стресу (47,8 %), підвищеною реактивною тривожністю (47,0 %), депресивними станами (21,7 %). Для пацієток з безпліддям характерні порушення нейровегетативної регуляції, що підтверджено наявністю синдрому вегетативної дисфункції у 72,1 % жінок (ВШ = 8,49). Особливо суттєву роль при безплідді відіграє інсомнія: переважна більшість (67,8 %) жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну (ВШ = 5,19), що певною мірою обумовлено виявленою гіпомелатонією.

Характеристики біоелектричної активності кори головного мозку у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, що планують проходження циклів ДРТ, виявлений під час вікна імплантації, підтверджує гіпотезу особливої стресової вразливості 21-22-го дня менструального циклу, що є принципово важливим для успішної імплантації бластоцисти.

У розділі 5 автор показав, що висока наявність стресасоційованих порушень, таких як тазовий біль та аліментарне ожиріння, з одного боку негативно впливають на вже порушений психоемоційний стан пацієток, а з іншого є додатковими негативними факторами неуспішності лікування безпліддя.

Так, виявлено високий рівень поширеного у жінок стресору - хронічного тазового болю (44,2 %), причому у 33,3 % оцінює біль як сильний, що розвивається на тлі підвищеного сприйняття стресу (38,6 балів) та високої стресової напруги (82,1 балу). Виражені психоемоційні розлади та тривалий стрес провокують ожиріння – підвищення маси тіла у 42,6 % безплідних пацієток, індекс маси тіла яких значимо корелює з рівнем загального холестерину ($r=0,41$), ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,51$), гіперінсулінемії ($r=0,39$). Ожиріння у цих жінок обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем

(32,1±1,1 бала) та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес (3,91±0,07 бали), що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на розробку проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Розділ 6 присвячений вивченню протромботичних станів, що асоціюються з антифосфоліпідним синдромом. На основі дослідження рівня антифосфоліпідних антитіл, системи гемостазу та генетичних досліджень поліморфних локусів гену β -fibrinogen, показано негативний вплив на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій наступних факторів: підвищення рівня АФА (ВШ = 2,4); зниження кількості тромбоцитів (ВШ = 3,1); зростання індексу АДФ-індукованої агрегації (ВШ = 2,8); підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4), подовження АЧТЧ (ВШ = 3,1); підвищення рівня D-димеру (ВШ = 1,3); підвищення рівня гомоцистеїну (ВШ = 2,8); наявність мінорного алелю T поліморфного локусу C148T гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2).

Опис досліджень гормонального статусу жінок з безпліддям та психоемоційними розладами наведено у сьомому розділі роботи. Встановлений дисбаланс гонадотропних та статевих гормонів (відносна прогестеронова недостатність, гіперестрогенемія, гіперандрогенемія та гіперпролактинемія) підтверджений кольпоцитологічними дослідженнями.

У розділі 8 наведені результати математичного аналізу з розрахунком відношення шансів та довірчого інтервалу для встановлення медико-соціальних та психоемоційних факторів неефективності лікування безпліддя, для чого виділено 2 групи пацієнок: 1 група - 151 жінка, у яких не отримано позитивний ефект лікування ДРТ і 2 група - 82 жінки, у яких лікування безпліддя виявилось ефективним. Визначено ланцюжок значущих чинників неефективності лікування безпліддя в порядку зменшення значущості: 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; 95% ДІ - 1,4 - 6,0).

Розділ 9 дуже важливий в практичному плані та містить нові теоретичні відомості, адже у ньому наведені найважливіші сучасні підходи до діагностики стану репродуктивної системи на етапі підготовки до ДРТ пацієнок у стані психоемоційної адаптації. З використанням великої кількості ілюстративного матеріалу показано порушення рецептивності ендометрію у період вікна імплантації (ультразвукові та доплерометричні маркери, імунологічні порушення – зростання цитотоксичності природних кілерів, гістологічні та імуногістохімічні маркери – невідповідність ендометрію дню і

фазі менструального циклу, порушення розвитку піноподій, наявність запальних порушень, дисбаланс стероїдних рецепторів).

У завершальному розділі власних досліджень наведено патогенетичне обґрунтування диференційованого відносно виявлених порушень діагностично-лікувального комплексу для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик. Проведена перевірка ефективності запропонованого комплексу заходів показала, що його застосування дозволяє покращити психоемоційний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що дозволяє підвищити ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

В обговоренні результатів дослідження автор дає їх стислий підсумок та оцінку. Більшості змін, описаних в роботі, автор дає свої пояснення, порівнюючи їх з даними інших дослідників.

Висновки та практичні рекомендації витікають з отриманих даних дослідження, сформульовані чітко, аргументовано і є логічним завершенням роботи.

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

Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені в 30 друкованих працях, з яких 23 опубліковані в збірниках і журналах, включених до переліку ДАК МОН України та зарубіжних наукових виданнях, причому 12 з них – самостійні. Результати дослідження широко представлені на науково-практичних конференціях за фахом.

Результати проведеного наукового дослідження можуть використовуватися в педагогічному процесі при навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів і лікарів.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. Розділи власних досліджень дещо перевантажені посиланнями на літературні джерела та відомостями загального порядку, які можна було перенести в огляд літератури.

2. У тексті є окремі орфографічні, стилістичні і друкарські помилки.

Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертації та наукової і практичної цінності роботи в цілому.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Чим Ви можете пояснити таку високу ефективність запропонованого діагностично-лікувального комплексу?
2. Як, на Вашу думку, повинна відбуватись взаємодія гінеколога-репродуктолога і психолога при веденні пацієнток?

Заключення.

Дисертаційна робота Камінського Анатолія Вячеславовича «Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція», є закінченою самостійною науковою працею, в якій на основі проведених глибоких комплексних досліджень отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову проблему акушерства і гінекології - підвищення ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя шляхом впровадження патогенетично спрямованого диференційованого відносно психоемоційних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Сукупність розроблених теоретичних положень і практичних рекомендацій можна кваліфікувати як досягнення в розвитку перспективного наукового напрямку в акушерстві та гінекології. За актуальністю теми, методичним рівнем, впровадженням результатів дослідження в практику вважаю, що робота повністю відповідає 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 за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія

МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор



вх 26 IV 19 р.