

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Камінського Анатолія Вячеславовича «Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція», представлену до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія

Актуальність проблеми. В даний час проблема безпліддя має як медичне, соціально-демографічне, так і економічне значення в більшості розвинених країн світу. На сьогодні в Україні склалася модель неповного відтворення населення, що характеризується істотним падінням сумарного коефіцієнта народжуваності і зниженням частки повторних народжень

Допоміжні репродуктивні технології є найефективнішим способом подолання безпліддя, проте, не дивлячись на великий інтерес до цього високотехнологічного виду медичної допомоги, результативність штучного запліднення в Україні і в світі порівняно низька і становить близько 30-35%, причому за останні роки цей показник істотно не змінився.

Останнім часом порушення репродуктивного здоров'я стають все більш поширеними. Це призводить до виникнення цілих напрямків в області психології та медицини, а саме перинатальної психології, психології репродуктивної сфери, репродуктивної медицини.

Хоча останнім часом і відмічено зростання інтересу також до проблеми психологічних чинників при безплідді та його лікуванні, однак переважна більшість досліджень присвячена беспліддю «невиясненого» генезу, так званому ідіопатичному беспліддю. Однак безпліддя само по собі є складною психотравмуючою ситуацією, у жінок з беспліддям виявляють емоційну лабільність, відчуття неповноцінності, самотності, сексуальні розлади, відчуття нестабільності сімейного стану, схильність до дересивних станів, підвищена тривожність, невпевненість у собі, занижена самооцінка та інше.

Окремий інтерес становить психологічний стан пацієнок програм допоміжних репродуктивних технологій.

Особливості психологічного стану, зумовленого безпліддям, вважаються важливими практично всіма дослідниками при діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції. Врахування індивідуально-психологічних особливостей жінок з порушеннями репродуктивної функції дозволить надавати більш повноцінну і кваліфіковану допомогу жінці по лікуванню безпліддя.

З огляду на вищевикладене представлена робота, метою якої було підвищити 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, є актуальною як для медичної науки, так і для практики.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НМАПО 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).

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше на основі застосування великого комплексу досліджень представлена концепція неефективності лікування безпліддя як проблеми дезадаптації, виснаження та зриву адаптаційних можливостей організму.

Автор вперше визначив частоту психоемоційних порушень у жінок с трубно-перитоніальним фактором безпліддя, доповнив теоретичні уявлення про психофізіологічні особливості стану безплідних жінок – пацієнок

програм ДРТ. Встановлений патогенетичний ланцюжок таких порушень: особистісні характеристики безплідних жінок (тривожність, істероїдність, нестійкість до стресу, агресивність) обумовлюють викликані стресовими ситуаціями порушення психологічної адаптації (нейро-вегетативні розлади, порушення сну, підвищений рівень стресу, тривожність, депресивні стани), розвиток психосоматичної патології, імунологічні зміни, порушення рецептивності ендометрія, що в кінцевому результаті створює підґрунтя для неуспішності екстракорпорального запліднення.

Автор вперше довів і підтвердив статистично роль у неефективності лікування безпліддя наявності таких соматоформних розладів як хронічний тазовий біль та ожиріння. Показано, що ожиріння у цих жінок обумовлено стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем та емоціогенним прийомом їжі при стресових ситуаціях.

Показано, що психосоматичні розлади жінок з безпліддям супроводжуються змінами гормонального статусу з дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, гіперпролактинемією, дисбалансом синтезу мелатоніну, стресрегулюючих гормонів, що обумовлює як психосоматичні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій.

Автор доповнив існуючі теоретичні уявлення про роль психоемоційних порушень у ефективності застосування методів ДРТ, виділив серед них найбільш значимі за підрахунком відношення шансів фактори.

Вперше обґрунтовано значення поглибленої діагностики та корекції психоемоційних порушень при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Сформульована концепція подолання 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 психорелаксації та терапевтичних впливів, спрямованих на усунення виявлених порушень для забезпечення оптимальних умов настання вагітності.

Практична значимість роботи, на мою думку, також не викликає сумніву, адже вона доводить необхідність психологічного супроводу безплідних жінок на всіх етапах підготовки та проведення ДРТ, надає рекомендацію по використанню додаткових методів обстеження та приводяться конкретні фактори ризику неефективності лікування безпліддя. Запропоновано науково обгрунтований діагностично-лікувальний комплекс для пацієнок з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування терапевтичних засобів та психокоригуючих методик, що дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан пацієнок, забезпечує сприятливе тло для проведення процедури ЕКЗ і підвищує результативність лікування на 15 %, що є дуже вагомим результатом.

Переходячи до оцінки самої дисертації, слід зазначити, що вона побудована за загальноприйнятою схемою і складається із вступу, огляду літератури, глави, присвяченої методам досліджень, 8 глав власних досліджень, обговорення одержаних даних, висновків та практичних рекомендацій, додатків.

Завдання, які стояли перед дисертантом та те нове, що внесено автором в дослідження проблеми, практична цінність роботи ясно визначені та обгрунтовані у вступі роботи.

Огляд літератури повністю висвітлює досліджувану проблему в цілому. Автор приводить як класичну, так і сучасну літературу щодо проблеми психоемоційних розладів при безплідді, механізмів розвитку репродуктивних порушень при психосоматичних розладах, стрес та механізми стрес-адаптації, сучасні уявлення про психосоматичні (соматоформні) розлади. З великою переконливістю показана актуальність проблеми та необхідність поглибленого її вивчення. Крім того, порушено ряд теоретичних питань, обговорення яких було б корисно для з'ясування проблеми в цілому.

У другому розділі роботи подається характеристика матеріалу і методів дослідження. При виконанні роботи використані сучасні, високо інформативні

методи дослідження. Робота є глибоким комплексним дослідженням, в якому використані адекватні і сучасні клінічні, інструментальні, біохімічні, генетичні, морфологічні, імуногістохімічні і математичні методи аналізу. Слід відмітити добре побудований і продуманий багатоетапний дизайн дослідження.

У дисертації представлено великий фактичний матеріал, який отриманий на основі комплексного обстеження 233 жінок з безпліддям трубно-перитоніального генезу, що направлені на лікування методами ДРТ, та 90 фертильних жінок, які склали контрольну групу. Кількість спостережень достатня, щоб вважати отримані результати, висновки і положення достовірними.

Достатній об'єм досліджень і ретельний аналіз одержаних даних вказують на те, що наукові положення і висновки дисертації сформульовані на основі встановлених фактів, переконливо аргументовані. Це дозволяє вважати їх досить достовірними.

Клініко-статистичний аналіз (розділ 3) показав, що після Серед жінок з вираженими психоемоційними розладами більшою була частка пацієнок у віці старше 40 років (23,0 %), вищий відсоток службовців (44,3 %) та менший – робітниць (13,1 %). Висока частота негативних факторів зовнішнього середовища: куріння (47,5 %) та професійні шкідливості (36,1 %). Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною (альгодисменорея, захворювання інфекційного генезу, ендометріоз) та соматичною патологією (патологія ШКТ, ожиріння, серцево-судинна, ендокринна патологія, патологія сечовидільної системи та дихальних шляхів). Найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 та 37,9 % пацієнок без таких розладів та з невираженими порушеннями), що ще раз підтвердило актуальність проблеми.

Розділ 4 є найбільшим і одним із найважливіших в роботі, тут наведені результати досліджень нейровегетативної та психоемоційної адаптації

пацієток з безпліддям, оцінка репродуктивних установок чоловіків і жінок при безплідді, структура особистості та якість життя жінок з безпліддям. Параметри психологічного стану більшості безплідних жінок-пацієток програм ДРТ свідчать про наявність психосоматичних порушень і характеризують їх як акцентуовану, дезадаптовану особистість. У пацієток програм ДРТ відмічається підвищена підозрілість, боязкість, вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність, мінливість настрою і мотиваційна нестійкість, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки. 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), при цьому найчастіше (частота вище 30 %) відмічались такі симптоми як головні болі, порушення функції шлунково-кишкового тракту, почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці, серцебиття, труднощі засинання. Особливо суттєву роль при безплідді відіграє інсомнія: переважна більшість (67,8 %) жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну, наявність яких корелює зі зниженням рівню мелатоніну.

Розділ 5 роботи присвячено дослідженню стрес-асоційованих коморбідних станів при безплідді. У пацієток, включених до програм ДРТ виявлено високий рівень (24,3 %) хронічного тазового болю, серед жінок з вираженими психоемоційними розладами - 44,2 %, причому у 33,3 % з них 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 пацієнток, індекс маси тіла яких значимо корелює з рівнем загального холестерину ($r=0,41$), ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,51$), гіперінсулінемії натщесерце ($r=0,39$). Ожиріння у цих жінок обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес, що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності у цих пацієнток шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Цікавим в теоретичному і практичному плані є 6-й розділ роботи, у якому доведено негативна роль для ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій протромботичних станів: 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 Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2).

Гормональний статус жінок з безпліддям та психосоматичними розладами оцінюється у розділі 7, виявлено дисбаланс гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії. Дизбаланс синтезу мелатоніну та стресрегулюючих гормонів обумовлює як психосоматичні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій.

Встановлена низка значущих медико-соціальних та психологічних чинників неефективності лікування безпліддя (розділ 8) 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), що підтвердило істотне значення

психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу та свідчить про необхідність їх діагностики та корекції при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Розділ 9 присвячено дігностиці стану репродуктивної системи жінки на етапі підготовки до ДРТ (ультразвукові та доплерометричні маркери рецептивності ендометрія, дослідження цитотоксичності природних кілерів, гістологічне дослідження ендометрію імуногістохімічне дослідження експресії маркера плазматичних клітин CD138, стан рецепторів до статевих гормонів в ендометрії, особливості ендометріальних піноподій в період вікна імплантації, особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями). Хронічне запалення органів малого тазу: наявність хронічного ендометриту у 34,4 % пацієток підтверджено позитивною імуногістохімічною реакцією на CD138+. У 37,7 % жінок виявлено підвищення маркеру неефективності ДРТ – NK-цитотоксичності. Характерні морфофункціональні порушення ендометрію: у 36,1 % пацієнтів УЗ-ознаки затримки розвитку ендометрію, у 42,6 % – відсутність чіткої тришарової структури, у 39,3 % – ендометрій не відповідає фазі і дню МЦ. Ознаками порушення рецептивності ендометрія є зміни формування піноподій та дисбаланс стероїдних рецепторів. Наслідком даних змін є несприятливі умови для імплантації. Слід відмітити, що даний розділ дуже добре і наглядно проілюстрований.

Різносторонні наукові дослідження дозволили автору науково обґрунтувати та розробити(розділ 10) диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієток 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 дозволило підвищити ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Хочу також підкреслити застосування великої кількості психологічних тестів та методик оцінки індивідуально-психологічних особливостей пацієнток, які адекватні поставленим завданням, правильно використані та інтерпретовані, що свідчить про глибоку зануреність автора у сферу репродуктивної психології і дозволило вирішити поставленні завдання на високому методологічному рівні.

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт, в тому числі 23 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, (з них 12 – без співавторів, 4 – у провідних наукових виданнях інших держав), 1 – в збірнику наукових праць, 1 – тези в матеріалах наукових форумів. Опубліковані роботи та автореферат повністю відображають всі положення дисертації. Основні положення дисертації доповідались на конгресах, з'їздах, симпозіумах та конференціях, зокрема за кордоном.

Принципових зауважень по роботі немає. Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід відмітити деякі зауваження та побажання: деякі невдалі вислови; завеликі вступні та заключні частини розділів власних досліджень.

Але ці непринципові зауваження не знижують цінності роботи в цілому.

Особливо необхідно відмітити високий методичний рівень роботи, яка виконана з використанням найсучасніших методів дослідження, глибокий аналіз і досконалу математичну обробку результатів, а також стиль і чітке викладення матеріалу.

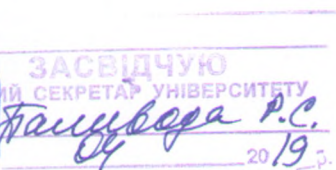
У порядку дискусії та уточнення положень роботи бажано було б почути відповідь на такі запитання:

1. Що дало Вам застосування такої великої кількості методик дослідження?
2. Чи застосовували Ви при виконанні досліджень принципи доказової медицини і, якщо так, то які саме?

Заключення. Дисертаційна робота Камінського Анатолія Вячеславовича «Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція», яка виконувалась при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Наталії Миколаївни Рожковської, є закінченою науковою працею, в якій на основі комплексних клінічних, психологічних, біохімічних, інструментальних, генетичних та математичних методів дослідження представлена нова концепція неефективності застосування методів допоміжних репродуктивних технологій у жінок в стані психоемоційної дезадаптації. Сукупність розроблених теоретичних положень і практичних рекомендацій можна кваліфікувати як досягнення у вирішенні актуальної проблеми репродуктології та гінекології щодо прогнозування та профілактики неефективності ДРТ при психоемоційних порушеннях. За теоретичним рівнем і практичною значимістю робота повністю відповідає вимогам пп. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів» (постанова Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567), що ставляться до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України

ВЕНЦКІВСЬКИЙ Б.М.



вс 26 IV 19 р.