

ВІДГУК

офіційного опонента члена-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора Маркіна Леоніда Борисовича на дисертаційну роботу кандидата медичних наук Ханчі Федора Олександровича на тему «Вагітність, індукована у циклах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку: особливості перебігу, патогенез, прогнозування та профілактика акушерських і перинатальних ускладнень», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія» (спеціальність 222 – «Медицина», галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»)

Актуальність теми дисертації. Проблема пізнього материнства та зростання кількості вагітностей, індукованих у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), є однією з найактуальніших у сучасному акушерстві та репродуктивній медицині. У більшості розвинених країн світу спостерігається стійка тенденція до відтермінування народження першої дитини на пізніший репродуктивний вік, що зумовлено соціально-економічними факторами, професійною реалізацією жінок та змінами репродуктивної поведінки. Збільшення віку матері супроводжується природним зниженням оваріального резерву, погіршенням якості ооцитів та зростанням частоти безпліддя, що обумовлює широке застосування методів допоміжної репродукції, зокрема екстракорпорального запліднення (IVF) та інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI), а також використання донорських ооцитів. За даними міжнародних реєстрів, частка дітей, народжених після застосування ДРТ, щороку зростає та становить у деяких європейських країнах понад 5 % усіх пологів.

Водночас вагітність у жінок пізнього репродуктивного віку, особливо індукована в циклах ДРТ, характеризується більш високим ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. До них належать гіпертензивні розлади вагітності, гестаційний діабет, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, затримка росту плода та підвищена частота оперативного розродження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) та міжнародних клінічних рекомендацій ESHRE і NICE, оптимізація ведення таких вагітностей потребує комплексного підходу, що включає оцінку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, визначення факторів ризику ускладнень, а також розробку ефективних стратегій прогнозування та профілактики несприятливих акушерських і перинатальних наслідків.

Таким чином, зростання частоти вагітностей, індукованих у циклах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку формує нову клінічну когорту пацієнток із підвищеним ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Незважаючи на значні досягнення сучасної репродуктивної медицини, механізми формування плацентарної дисфункції, гіпертензивних

розладів вагітності, передчасних пологів та інших несприятливих перинатальних наслідків у цієї категорії вагітних залишаються недостатньо вивченими. Крім того, на сьогодні відсутні уніфіковані підходи до раннього прогнозування ризику ускладнень та оптимізації профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування програм ДРТ. У зв'язку з цим виникає необхідність поглибленого дослідження особливостей перебігу вагітності, патогенетичних механізмів розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, а також розробки ефективних моделей їх прогнозування та профілактики. Саме це визначає актуальність дисертаційного дослідження Ханчі Ф.О. та обґрунтовує доцільність його проведення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами, планами. Представлена робота виконана в рамках науково-дослідних тем кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ д/р 0122U201370). Автор є співвиконавцем означених тем.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі вперше отримано нові наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності, індукованої у циклах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, визначено ключові патогенетичні механізми формування акушерських і перинатальних ускладнень та обґрунтовано підходи до їх прогнозування і профілактики.

Вперше:

- встановлено комплекс клінічних, біохімічних, імунологічних та морфологічних змін, які характеризують перебіг вагітності, індукованої у програмах ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, та визначають підвищений ризик акушерських і перинатальних ускладнень;
- доведено, що у жінок ≥ 35 років після ДРТ з ранніх термінів гестації формується плацентарна дисфункція, що проявляється зниженням рівнів маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу (прогестерону, β -ХГЛ, плацентарного фактора росту, PAPP-A, вільного естріолу та α -фетопротеїну);
- встановлено роль системного запалення та імунного дисбалансу у патогенезі ускладнень індукованої вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, що проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6) та С-реактивного білка при зниженні концентрації IL-10;
- доведено значення порушень мікроелементного та метаболічного статусу (зниження рівнів магнію, цинку, селену, ω -3 поліненасичених жирних

кислот та вітаміну D) у формуванні плацента-асоційованих ускладнень вагітності;

- встановлено, що порушення нітрозативного обміну та ендотеліальної функції (зниження рівнів L-аргініну та сумарних нітрит-аніонів) є одним із механізмів розвитку плацентарної недостатності у вагітних після ДРТ;

- показано морфологічні особливості плацент у жінок після ДРТ пізнього репродуктивного віку, які характеризуються порушенням мікроциркуляції, змінами ворсинчастого дерева, підвищеною експресією HIF-1 α та зниженням експресії ендотеліальної NO-синтази;

- розроблено та науково обґрунтовано комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності, індукованої у циклах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, ефективність якої доведена зниженням частоти акушерських та перинатальних ускладнень і покращенням стану новонароджених.

Отримані результати доповнюють сучасні уявлення про патогенез ускладнень вагітності після застосування ДРТ та розширюють наукові підходи до їх раннього прогнозування і профілактики.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Отримані в дисертаційній роботі результати суттєво розширюють сучасні уявлення про особливості перебігу вагітності, індукованої у циклах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку та поглиблюють розуміння патогенетичних механізмів формування акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток. У роботі уточнено роль вікового чинника, самої процедури ДРТ, стану ендометрія, використання донорських ооцитів, плацентарної дисфункції, імунозапальних реакцій, ендотеліальної дисфункції, порушень мікроелементного та метаболічного забезпечення у розвитку гестаційних і перинатальних порушень.

Результати дослідження доповнюють наукові дані щодо механізмів порушення імплантації, плацентації та адаптації фетоплацентарного комплексу у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ. Показано, що несприятливий перебіг такої вагітності пов'язаний не лише з віковим зниженням репродуктивного потенціалу, але й з комплексом взаємопов'язаних змін гормонального, імунного, ендотеліального, метаболічного та морфофункціонального характеру, які формуються вже з ранніх термінів гестації.

Теоретично обґрунтовано значення маркерів оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, цитокінового профілю, показників нітрозативного обміну, мікроелементного статусу, забезпеченості вітаміном D, ω 3-поліненасиченими жирними кислотами та морфологічних характеристик плаценти як ланок єдиного патогенетичного процесу, що лежить в основі плацента-асоційованих ускладнень. Це дозволяє поглибити наукове розуміння механізмів розвитку преєклампсії, плацентарної дисфункції, загрози

переривання вагітності, затримки росту плода, передчасних пологів і порушень стану новонароджених.

Отримані дані формують теоретичне підґрунтя для удосконалення концепції прогнозування несприятливого перебігу вагітності після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, а також для подальшого розвитку наукових підходів до персоналізованої профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Результати дослідження можуть бути використані для подальших фундаментальних і клінічних досліджень у галузі акушерства, перинатології та репродуктивної медицини.

Практичне значення роботи.

Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для удосконалення ведення вагітності, індукованої у циклах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку.

На підставі комплексного клінічного, лабораторного, інструментального та морфологічного аналізу визначено основні фактори ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії вагітних, що дозволяє своєчасно виділяти групи підвищеного ризику та проводити індивідуалізоване медичне спостереження.

У результаті дослідження обґрунтовано доцільність ранньої оцінки стану оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, показників імунозапальної відповіді, мікроелементного та метаболічного статусу, забезпеченості вітаміном D і ω -3 поліненасиченими жирними кислотами, а також маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних після застосування ДРТ. Використання цих показників дозволяє покращити раннє прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

Запропоновано комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування програм ДРТ, що включає оптимізацію метаболічної підтримки, корекцію мікроелементного та вітамінного статусу, профілактику плацентарної дисфункції та індивідуалізований моніторинг перебігу вагітності.

Розроблена комплексна лікувально-профілактична методика ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, довела свою ефективність при впровадженні в клінічну практику.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Застосування та впровадження розробленої методики сприяло достовірному зниженню частоти загрози переривання вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода та інших акушерських плацента-асоційованих ускладнень, а також покращило показники перинатальних результатів.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій

Автором проведено масштабне комплексне дослідження, яке включало ретроспективний аналіз результатів програм ДРТ та проспективне клініко-лабораторне обстеження вагітних.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, забезпечується чітко визначеною метою та завданнями дослідження, достатнім фактичним обсягом клінічного матеріалу, застосуванням сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і статистичних методів дослідження.

Дослідження виконано на достатній за обсягом вибірці пацієнток із використанням порівняльного аналізу клінічних груп, що дозволило об'єктивно оцінити особливості перебігу вагітності, індукованої у циклах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку. Робота виконана на сучасному методичному рівні із застосуванням комплексу сучасних методів дослідження, зокрема клініко-анамнестичні, лабораторні, імунологічні, біохімічні, інструментальні (ультразвукові та доплерометричні), морфологічні та психометричні методи, що забезпечило всебічне вивчення та нове вирішення досліджуваної проблеми.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням сучасних методів медичної статистики, що дозволило визначити достовірність відмінностей між досліджуваними показниками. Для оцінки вірогідності результатів використовували параметричні та непараметричні методи аналізу, розрахунок відносного ризику та відношення шансів з довірчими інтервалами, кореляційний та регресійний аналіз. Отримані результати є статистично значущими та узгоджуються з даними сучасної наукової літератури.

Достовірність результатів також підтверджується комплексним характером дослідження, репрезентативністю клінічного матеріалу, використанням взаємодоповнюючих методів дослідження та відповідністю отриманих результатів сучасним уявленням про патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності після застосування ДРТ.

Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій

Дисертація побудована традиційним чином, складається з анотацій, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 595 бібліографічних описів (49 – кирилицею, 546 – латиницею), додатків. Робота добре ілюстрована таблицями, рисунками та фотографіями.

Анотації українською та англійською мовами стисло дають повне уявлення проведене дослідження, висвітлюють його наукову та практичну новизну.

У списку робіт дисертанта відображений особистий внесок автора та його співавторів.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету дослідження. Також наведена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, впровадження в клінічну практику та освітній процес, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та їх відображення у друкованих працях, особистий внесок здобувача та структура дисертації.

У розділі 1 наведено аналіз сучасних наукових джерел, присвячених проблемі перебігу вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку. Розглянуто основні фактори ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема роль інфекційних чинників, імунно-ендокринних змін, порушень мікронутрієнтного статусу, метаболізму ω -3 поліненасичених жирних кислот та забезпеченості вітаміном D. Проаналізовано сучасні уявлення щодо механізмів розвитку плацентарної дисфункції та плацента-асоційованих ускладнень вагітності. Узагальнення даних літератури дозволило обґрунтувати напрямок і мету власного дослідження.

У розділі 2 докладно описуються бази та дизайн, робоча гіпотеза, етапи та матеріал дослідження, методи обстеження вагітних.

У розділі 3 наведено результати ретроспективного аналізу факторів ризику, частоти та структури акушерських і перинатальних результатів у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Проаналізовано ефективність лікування безпліддя методом штучного запліднення залежно від віку жінок за даними статистичної звітності щодо застосування ДРТ. Визначено особливості перебігу гестаційного періоду, пологів, перинатальних результатів та стану здоров'я дітей першого року життя у жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю після застосування ДРТ. Проведено оцінку акушерських та неонатальних результатів залежно від товщини ендометрія у день тригера овуляції, а також порівняно результати вагітності у програмах ДРТ із використанням аутологічних та донорських ооцитів. Отримані результати дозволили визначити основні фактори ризику несприятливого перебігу вагітності та сформулювати підґрунтя для подальшого вивчення патогенетичних механізмів і розробки ефективних підходів до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

У розділі 4 представлена комплексна клініко-анамнестична характеристика проспективно обстежених хворих.

У розділі 5 представлено результати комплексного клініко-лабораторного дослідження особливостей перебігу вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку. Проаналізовано стан цервіко-вагінального здоров'я наприкінці першого триместру вагітності, функціональну активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, а також особливості імунозапальної відповіді організму за показниками цитокінового профілю, С-реактивного білка та альбуміну. Оцінено забезпеченість організму

вагітних магнієм та іншими мікроелементами, стан метаболічної системи вітаміну D, особливості метаболізму ω -3 поліненасичених жирних кислот та функціональні показники ендотеліальної системи. Вивчено характеристики фето-матково-плацентарного кровоплину та психологічний компонент гестаційної домінанти, включаючи показники якості життя вагітних. Отримані результати дозволили визначити ключові патогенетичні механізми формування плацента-асоційованих ускладнень вагітності після застосування ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку.

У розділі 6 наведено результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Проаналізовано особливості будови ворсинчастого дерева та стану мікроциркуляторного русла плаценти, що дозволило оцінити морфофункціональні зміни фетоплацентарного комплексу. Досліджено експресію маркерів гіпоксії (HIF-1 α), ендотеліальних клітин (CD34) та ендотеліальної синтази оксиду азоту, що характеризують стан тканинної гіпоксії, ангіогенезу та ендотеліальної функції у плацентарній тканині. Проведено порівняльний аналіз морфологічних змін плацент у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування програм ДРТ із використанням донорських та аутологічних ооцитів. Отримані результати дозволили уточнити морфологічні механізми формування плацентарної дисфункції при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій.

У розділі 7 представлено обґрунтування та оцінку ефективності розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Описано основні принципи та складові запропонованого комплексу медичного супроводу вагітності, спрямованого на профілактику плацента-асоційованих ускладнень та покращення перинатальних результатів. Проаналізовано лабораторно-інструментальні показники стану вагітних при застосуванні розробленої методики, а також оцінено її клінічну ефективність. Встановлено, що використання запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів сприяє зниженню частоти акушерських ускладнень, покращенню перебігу вагітності та перинатальних результатів у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

У розділі 8 проведений високо-кваліфікований аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Висновки дисертації є достовірними, конкретними і витікають із завдань досліджень, мають науково-теоретичне та практичне значення, повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах, відповідають меті і завданням дослідження. Поставлені завдання вирішені, а розроблені практичні рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на результатах власних клінічних досліджень, підтверджених статистичним аналізом, та спрямовані на підвищення

ефективності профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Наукові положення, основні висновки і практичні рекомендації, розроблені в дисертаційній роботі, повністю висвітлені в друкованих працях. За результатами дисертації опубліковано 29 робіт, з яких 24 статті: 19 – у фахових виданнях України (4 – у виданнях SCOPUS, 15 – у журналах категорії Б), 5 – в закордонних фахових виданнях країн ЄС (1 – у виданні SCOPUS), підготовлено 5 тез. Результати дослідження всебічно представлені на наукових форумах різного рівня.

Опубліковані праці достатньо повно розкривають суть наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Зміст реферату відповідає основним положенням дисертації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Ознак фальсифікації, компіляції, плагіату та інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі не встановлено. Дисертант не використовував результати та ідеї співавторів.

Зауваження до дисертації та реферату. Принципових зауважень по роботі немає. При позитивній оцінці роботи виникли окремі зауваження, які не вплинули на високу оцінку даного дослідження, а саме деякі вислови, стилістичні огріхи. В деяких розділах є повторення матеріалів і методів, викладених у відповідному розділі. Доцільним було б більш детально проаналізувати вплив чоловічого фактора безпліддя. Зазначені зауваження носять рекомендаційний характер і не знижують загальної наукової цінності роботи.

У порядку наукової дискусії та уточнення окремих положень хотілося би почути від здобувача відповіді на наступні запитання:

1. Чим, на Вашу думку, зумовлена підвищена частота акушерських ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ?
2. Чому у Вашому дослідженні як межу пізнього репродуктивного віку було обрано саме 35 років?
3. Які основні фактори ризику передчасних пологів Ви визначили у пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ?

Висновок

Дисертація Федора Олександровича Ханчі «Вагітність, індукована у циклах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку: особливості перебігу, патогенез, прогнозування та профілактика акушерських і перинатальних ускладнень», виконана у Одеському національному медичному університеті МОЗ України, є закінченою висококваліфікованою науковою працею, яка містить нове рішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме акушерства, – знизити

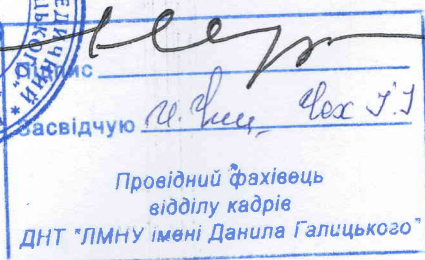
відсоток акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах ДРТ.

Сукупність розроблених та запропонованих наукових положень і практичних рекомендацій дає підставу вважати, що представлена робота започатковує новий перспективний науковий напрям в рішенні актуальної проблеми репродуктивної медицини – підвищення результативності вагітностей та профілактики гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок репродуктивного віку з індукованою вагітністю в програмах ДРТ.

Робота Федора Ханчі має безсумнівну наукову, теоретичну новизну та практичне значення, відповідає вимогам п.п. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року.

Здобувач Ханча Федір має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – «Акушерство та гінекологія» (222-«Медицина»).

Офіційний опонент
професор кафедри акушерства, гінекології
та репродуктивної медицини
ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького» МОЗ України,
член-кореспондент Національної академії
медичних наук України, доктор медичних
наук, професор



Леонід МАРКІН