

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Суханової Ауріки Альбертівни на дисертаційну роботу
Онисько Олесі Василівни**

**«Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом
полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

Актуальність обраної автором теми наукової роботи обумовлена високою поширеністю синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) серед жінок фертильного віку. Формування хронічної ановуляції, гіперандрогенії та гіперінсулінемії, а також ряд інших проявів СПКЯ формують патогенетичну основу репродуктивних, гіперпластичних та метаболічних порушень, які виявляються серед жінок в Україні із частотою від 0,6 до 11,0%. Усі ці та інші фактори створюють несприятливий фон для розвитку вагітності, настання якої при СПКЯ є можливим лише у певної частини (26-65%) жінок, і ускладнюється значним відсотком гестаційних порушень, зокрема невиношуванням, завмиранням вагітності, плацентарною недостатністю, що вимагає широкого медикаментозного та оперативного забезпечення для досягнення позитивних акушерських та перинатальних наслідків.

Дослідження, результати яких наведені в дисертаційній роботі, є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородського національного університету», «Оцінка та шляхи покращення репродуктивного здоров'я жінки, перинатальні аспекти вагітності в умовах нестачі йоду і екологічного навантаження» (№ державної реєстрації 011U001968).

Мета дослідження – це зниження частоти невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі на підставі вивчення клінічних і ендокринологічних особливостей та розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації вказаної мети були поставлено п'ять задач. Наукова новизна одержаних результатів та їх практичне значення є очевидними і беззаперечними.

Дисертація викладена на 161 сторінці машинопису та складається зі вступу, огляду літератури, розділу методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків і списку використаних джерел, що включає 232 джерелі кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 19 таблицями і 36 рисунками.

Огляд літератури представлений двома підрозділами обсягом у 22 сторінки, що складає 11% від загального і є припустимим. Перший із них «Основні патогенетичні ланки синдрому полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності» містить актуальні літературні дані щодо класифікації, клінічних варіантів та механізмів реалізації численних патологічних факторів в світлі сучасних концепцій ролі інсулінорезистентності, зокрема генетично детермінованої стимулюючої дії інсуліну на синтез андрогенів в тканині яєчника. Проаналізовано дані щодо ролі якісного і кількісного стану мембранних рецепторів до ЛГ, ФСГ і пролактину в яєчниках та інші механізми формування ановуляції при СПКЯ. Також наведені сучасні клініко-лабораторні критерії діагностики СПКЯ із урахуванням імунного статусу жінок та ендокринно-метаболічних характеристик хворих з різними фенотипами.

У другому підрозділі «Особливості гестації у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності» аргументовано представлено ключові механізми розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із інсулінорезистентністю, особливо які стосуються розвитку фетоплацентарної дисфункції в її морфофункціональних та клінічних аспектах.

Наведено сучасні дані щодо периферичного метаболізму стероїдних гормонів, а також ролі рецепторів у реалізації біологічного ефекту гормонів на рівні клітин у патогенезі невиношування вагітності при СПКЯ. Наведено дані щодо патогенетичної ролі змін ендотеліально-коагуляційного та цитокінового каскаду у розвитку гемодинамічних порушень в системі ФПК. У зв'язку з цим окреслено подальші перспективи дослідження ролі інсулінорезистентності у жінок із СПКЯ на формування акушерських ускладнень із визначенням пріоритетних напрямків їх профілактики і лікування з метою покращення

перинатальних наслідків.

Відповідно до мети і задач наукової роботи, дослідження було проведено в два етапи. На першому – вивчені особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у 50-ти вагітних із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, що отримували загальноприйняті профілактично-лікувальні заходи (I основна група). Для порівняльної характеристики були вивчені аналогічні параметри у 50-ти акушерсько та соматично здорових вагітних (контрольна група). На другому етапі проведена клінічна та інструментально-лабораторна оцінка ефективності розробленого автором лікувально-профілактичного комплексу, що використовувався до та під час вагітності, у 50 жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності в анамнезі (II основна група).

У підрозділі «Групи пацієнток і методи лікування» представлено обґрунтування доцільності застосування розробленої лікувально-профілактичної методики, що містить у собі обов'язкову підготовку до вагітності шляхом корекції метаболічних порушень за допомогою призначення препарату метформіну гідрохлориду 500 мг, а також зниження індексу маси тіла шляхом призначення оригінального препарату стифімола та дієти Дюкана.

Всім жінкам проводилася стимуляція овуляції із застосуванням клостильбегіду та хоріонічного надотропіну із подальшим призначенням мікронізованого натурального прогестерону, беручи до уваги роль останнього у сприянні токолізу та забезпеченні балансу елементів арахідонового та цитокінового каскадів. Також достатньо обґрунтованим є доповнення комплексу препаратами L-аргінін для корекції наслідків ендотеліальної дисфункції та гуарової смоли і вітаміну D (кальцитріолу) враховуючи їх здатність до підтримання оптимального рівня глюкози та інсуліну в крові.

Методи дослідження застосовані дисертантом, представлені у відповідному підрозділі є сучасними, із відповідною статистичною обробкою матеріалу.

У розділі 3 «Клінічна характеристика пацієнток» представлено результати клініко-лабораторного та функціонального обстеження 100 жінок із СПКЯ в

анамнезі, яких було розподілено на дві групи в залежності від методу ведення до та під час вагітності. Встановлені вікові відмінності між контрольною та основною групами, на думку автора обумовлені високою частотою неплідності та невиношування вагітності у жінок із СПКЯ. Виявлено значний відсоток різних проявів гіперандрогенії в основній групі порівняно із контрольною які тісно корелювали із частотою порушень ОмЦ різного генезу, що, на думку автора є результатом гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперандрогенії і пов'язаним із цим високим рівнем лютеїнізуючого гормону.

Наведені дані стосовно високої частоти невиношування у різні терміни серед жінок основної групи порівняно із контрольною є статистично вивіреними та гарно ілюстрованими.

Особливості клінічного перебігу гестаційного процесу у жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності представлені у розділі 4, який містить 4 підрозділи. Перший із них «Особливості перебігу гестації та наслідки розродження» демонструє достовірну відмінність частоти окремих акушерських ускладнень та екстрагенітальної патології між досліджуваними групами, яку можна пояснити, на думку автора рядом патологічних зрушень, що супроводжують вагітність на фоні СПКЯ, зокрема зменшенням продукції NO та порушенням функції ендотелію на фоні інсулінорезистентності, які є ключовими елементами, що патогенетично зв'язують між собою решту виявлених змін, детально представлених у підрозділах «Особливості функціонування фетоплацентарної системи» та «Деякі особливості вуглеводного обміну». Висока частота ускладнень вагітності призводить до збільшення частоти патологічних пологів у жінок основної групи із відповідним відсотком оперативних втручань і перинатальної патології, що детально висвітлено у чотирьох підрозділах п'ятого розділу. Проведено аналіз особливостей функціонування систем організму вагітної в контексті ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на покращення вуглеводного обміну, фетоплацентарного гомеостазу, акушерських та перинатальних наслідків розродження, а також мікробіологічного статусу жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності.

Ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів, яка оцінювалась як за клінічними, біохімічними, так і за акушерськими і перинатальними наслідками представлено із відповідним обґрунтуванням необхідності їх застосування. При цьому підтвердженням їх ефективності, за даними автора, є зниження частоти фетоплацентарної недостатності, загрози передчасних пологів, а також позитивна динаміка окремих параметрів вагітності, пологів та післяпологового періодів. Зокрема, зниження частоти фетоплацентарної недостатності та зміни її структури, а також зниження частоти передчасних пологів дозволили в результаті суттєво покращити показник перинатальної захворюваності і смертності.

Обговорення отриманих результатів здійснено, виходячи із вільного володіння сучасними даними вітчизняної та зарубіжної літератури, а представлені висновки і практичні рекомендації є корисними для практичної охорони здоров'я з перспективою включення їх у клінічні протоколи.

За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт, усі у фахових журналах, затверджених переліком МОН України, причому 5 - самостійних, 2 – тези у матеріалах міжнародних конференцій України. Оформлено 2 деклараційні патенти на винахід. Це є достатнім і відповідає вимогам.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути представлені при навчанні лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів, лікарів-курсантів циклів передатестаційної підготовки.

Недоліки дисертації та автореферату. Принципових зауважень по роботі немає. Всі наукові положення і висновки обґрунтовані, мають теоретичне і практичне значення. 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, в огляді літератури є можливість скорочення його обсягу; доцільним було б розробити алгоритм подальшого ведення цих жінок у післяпологовому періоді та диспансерного спостереження.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілось б у порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на наступні запитання:

Для дискусії вважаю за необхідне поставити такі запитання:

1. Який найбільш небезпечний період в плані переривання вагітності у жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності?
2. Чи були серед жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності пацієнтки, які завагітніли шляхом ЕКЗ?

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертація Онисько Олесі Василівни «Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі», виконана в ДУ «Ужгородський національний університет» під керівництвом д. мед. наук, професора Корчинської О.О., відповідає вимогам пунктів 9 та 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Д.мед.н., професор кафедри
акушерства, гінекології та
репродуктології НМАПО
імені П. Л. Шупика

А.А. Суханова



*Відзнака надана
до Статради 2266/1402*