

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Семенюк Людмили Миколаївни

на дисертацію Козуба Максима Миколайовича

«Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності: клініко-експериментальне дослідження», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми дисертаційного дослідження. При оцінці актуальності обраного автором наукового напрямку необхідно зазначити негативну тенденцію до погіршення репродуктивного здоров'я жінок, що в умовах порушення самовідтворення населення України набуває не тільки медичного, але й соціально-демографічного та економічного значення і диктує необхідність пошуку нових рішень цієї проблеми. На сьогодні частота позаматкової вагітності в Україні складає 15,4 на 1000 вагітностей та становить 25-47% усіх госпіталізованих у гінекологічний стаціонар, а на стан репродуктивного здоров'я пацієнток із трубною вагітністю істотно погіршується у післяопераційний період, при цьому у 7-27% виникає повторна трубна вагітність, що істотно погіршує їх психологічний стан, впливаючи на якість життя та подальшу репродуктивну функцію. Гострота проблеми трубної вагітності має прогресуючий характер у зв'язку з поширенням захворювань, що передаються статевим шляхом. Інфекція в порожнині малого таза підвищує шанс розвитку ектопічної вагітності від 1,5 до 6,8 разу і є причиною трубної вагітності у 40–52 %. У 67,5-76 % жінок із трубною вагітністю в анамнезі були різні запальні гінекологічні захворювання, а саме: запальні процеси матки – у 25,4 %, придатків матки – у 35,4 %, кольпіти – у 36,8 % пацієнток переважно хламідійної, гонококової та трихомонадної етіології. У 57,9 % випадків у разі

запальних захворювань жіночих статевих органів виявляється поєднана мікрофлора, а саме: уреаплазмоз у поєднанні з мікоплазмозом – 21,1 %, уреаплазмоз із хламідіозом – у 18,4 % пацієток. Сальпінгіт хламідійної та анаеробної етіології виявляється у п'ятій частини жінок із ТВ, як правило, хронічний, супроводжується вираженими анатомічними змінами й у подальшому може сприяти виникненню органічної патології маткових труб у вигляді її рубцево-запальних змін, які створюють механічну перешкоду для просування ембріонального комплексу до матки, виникнення дистрофічних змін в ендосальпінксі (в епітеліоцитах і війчастому епітелії), призводячи до збільшення адгезивного компонента взаємодії плодового яйця зі слизовою оболонкою за рахунок підвищення вмісту інтегрину $\beta 1$ в епітеліальних клітинах. Цитокіни в період гострого запалення визначають процес злипання війок, загибель і десквамацію епітеліоцитів. Активовані В клітини індукують запалення в матковій трубці людини, що призводить до виникнення трубної вагітності. Окрім цього, запальний процес часто поширюється на м'язову і серозну оболонку та спричиняє ураження нервово-м'язових елементів, тим самим посилюючи порушення скоротної функції маткових труб і підвищуючи ризик розвитку трубної вагітності. Несвоєчасна діагностика та лікування запальних захворювань органів малого тазу призводять до того, що виникає спайковий процес малого тазу з подальшою втратою або погіршенням фертильності, тривалою втратою працездатності або інвалідизації жінок репродуктивного віку.

У зв'язку з цим, представляє значний інтерес підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативне лікування трубної вагітності, серед яких автором обґрунтовано обрано комплексний підхід до лікування та реабілітації пацієток із трубною вагітністю, що включає проведення радіохвильової туботомії, інтраопераційне введення протиспайкових бар'єрів, використання стрептокінази та стрептодорнази, біотехнологічного препарату плаценти, фізіотерапевтичне лікування із застосуванням ультразвукової терапії та внутрішньоматкового електрофорезу трипсину, електро-

стимуляції маткових труб. Все це, безумовно, свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота пов'язана з планами науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківської медичної академії післядипломної освіти у межах виконання комплексних науково-дослідних програм «Оптимізація методики діагностики, ендоскопічної допомоги та реабілітації пацієнток із захворюваннями придатків матки», державна реєстрація № 0112U000974 (термін виконання 2012-2016 рр.) та «Експериментальне обґрунтування та клінічне застосування біотехнологічних препаратів у відновленні фертильності пацієнток репродуктивного віку при ендоскопічному лікуванні матки та придатків», державна реєстрація № 0118U000316 (термін виконання 2017-2022 рр.)

Наукова новизна одержаних результатів. На мій погляд, автор вдало сформулював мету дослідження, задачі, обґрунтовано представив наукову новизну проведених клініко-експериментальних досліджень.

Це дозволило вирішити проблему цілісно, з використанням сучасних методів діагностики, лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативне лікування трубної вагітності.

Серед основних моментів наукової новизни можна зазначити, що автором встановлено нові підходи до відновлення морфо-функціональної структури яйцеводів у оперованих щурів лінії Wistar, будови яєчників та ендометрія у мишей лінії BALB\с з моделлю синдрому виснажених яєчників та морфологічної цілісності маткових труб у пацієнток після оперативного втручання з приводу трубної вагітності. Крім того, встановлено зменшення виразності спайкового процесу та підвищення відсотку відновлення репродуктивної функції у пацієнток, яким застосовано біотехнологічний препарат як частину розробленого комплексу лікування у поєднанні із ДРТ.

Отримані результати дозволили обґрунтувати концептуальну модель етапних діагностично-лікувальних і реабілітаційних заходів для відновлення

репродуктивної функції та покращання якості життя жінок з оперованими матковими трубами з приводу трубної вагітності.

Теоретичне і практичне значення роботи. Автором встановлені нові напрямки комплексного відновлення морфологічної та функціональної спроможності оперованих маткових труб, шляхи зниження спайкоутворення та підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції пацієнток, оперованих із приводу трубної вагітності із застосуванням розробленого автором комплексу лікування та ДРТ. Це дозволило науково обґрунтувати необхідність удосконалення лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок, оперованих із приводу трубної вагітності. Впровадження комплексу заходів у підсумку дозволило автору значно покращити результати реабілітації репродуктивного здоров'я жінок – не тільки досягти зниження розвитку спайкового процесу у післяопераційний період, а й досягти бажаної маткової вагітності без застосування допоміжних репродуктивних технологій у 61,2% пацієнток, а із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій – у 75,7% жінок. Ці результати досить ґрунтовно підтверджують наукову новизну проведених досліджень.

Для практичної охорони здоров'я запропоновано комплекс лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції у жінок, що були оперовані з приводу трубної вагітності.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в роботу Харківського обласного клінічного перинатального центру, міського клінічного пологового будинків №1, № 2 м. Харкова, клініки репродуктивної медицини «Сана-Мед» м. Харкова. Теоретичні положення та практичні рекомендації роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології для лікарів-інтернів та слухачів післядипломної освіти Харківської медичної академії післядипломної освіти, Дніпропетровської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Козуба М.М. базуються на достатній кількості клінічних спостережень та методологічно обґрунтованому дизайні дослідження з проведенням аналізу медичної документації 458 жінок із трубною вагітністю. Проведена на сучасному рівні математично-статистична обробка отриманих результатів досліджень дозволила обґрунтувати наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, а розроблені діагностичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції жінок після застосування лапароскопічного їх лікування та ДРТ у 106 (69,6 %) пацієнток 2 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 84 (55,2 %), а ТВ – у 22 (14,4 %) пацієнток, у 117 (75,9 %) пацієнток 3 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 100 (64,9 %), а ТВ – у 17 (11,0 %) пацієнток, у 126 (82,9 %) пацієнток 4 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 115 (75,7 %), а ТВ – у 11 (7,2 %) пацієнток. Найкращі результати щодо відновлення фертильності одержані 4 клінічній групі жінок, вони вірогідно вищі за відповідні дані результатів лікування пацієнток 2 клінічної групи в 1,2 рази ($p < 0,05$) та невірогідно відрізняються від відповідних показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

Основний зміст дисертації та його оцінка. Аналізуючи основні особливості побудови дисертації можна відмітити використання класичного принципу, згідно з яким робота містить усі необхідні розділи. Варто виділити етапність проведення експериментальних та клінічних досліджень і взаємозв'язок усіх розділів дисертаційної роботи.

Використовуючи ґрунтовний обсяг вітчизняної та зарубіжної літератури автор представив проведений аналіз проблеми відновлення репродуктивного здоров'я жінок, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності. При цьому автор наводить дані світової статистики, які свідчать про виключну важливість проблеми, що вивчається. Надзвичайно детально

обґрунтовано необхідність і важливість проведення повноцінного лікувально-реабілітаційного комплексу у пацієнок із трубною вагітністю, що бажають відновити свою репродуктивну функцію, в тому числі із застосуванням ДРТ. Матеріал розділу добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений. Висновок по даному розділу переконливо свідчить про необхідність підвищення ефективності лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок з трубною вагітністю.

При викладенні автором основних методів дослідження необхідно відмітити широкий спектр використаних інструментальних та лабораторних методів дослідження. Автор дає чітке обґрунтування необхідності використання саме цих показників.

Мені сподобались ґрунтовно проведені експериментальні дослідження із використанням моделі оперованої маткової труби та моделі синдрому виснажених яєчників, представлені у другому розділі дисертації. Отримані результати є дуже важливими, інформативними.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений опису об'єкту та методів дослідження із наведенням всіх клініко-анамнестичних, клініко-лабораторних даних, характеристик жінок контрольної та дослідних груп, детальним описом застосованих методів діагностики, лікування та реабілітації, в тому числі із застосуванням ДРТ.

У четвертому розділі автором представлені результати лікування пацієнок дослідних клінічних груп із проведенням порівняльної оцінки впливу різних лікувальних комплексів терапії на ступінь виразності спайкового процесу та оцінкою показника відновлення фертильності у спонтанному циклі після використання комплексу запропонованих лікувальних заходів та з використанням ДРТ.

Надзвичайно важливим та науково змістовним є розділ аналізу та обговорення результатів дослідження, у якому представлений аналіз проведених експериментальних досліджень, які довели позитивний вплив на ступінь відновлення морфологічної будови оперованих яйцеводів піддослідних

щурів, біотехнологічного препарату та найменш руйнівний вплив радіохвильової енергії. Крім того доведено часткове відновлення структури яєчника, ендометрія піддослідних мишей з моделлю синдрому виснажених яєчників. Доведено ефективність запропонованого комплексу (радіохвильова туботомія, РЕО з СМС та біотехнологічний препарат) на ступінь виразності спайкового процесу у оперованих тварин.

Результати експериментальних досліджень стали основою обґрунтування застосування запропонованого комплексу заходів при лікуванні пацієнок з трубною вагітністю, в тому числі із використанням різних протиспайкових бар'єрів та ДРТ у післяопераційний період для відновлення репродуктивної функції оперованих пацієнок. Найкращі результати щодо відновлення фертильності – 75,7% маткових вагітностей одержані у клінічній групі жінок, де було застосовано у якості протиспайкового бар'єру гіалуронат натрію, біотехнологічний препарат та ДРТ. Вони вірогідно вищі в 1,2 рази ($p < 0,05$) за відповідні результати лікування пацієнок тієї клінічної групи, де було застосовано у якості протиспайкового бар'єру РЕО з СМС та проведені цикли ДРТ, проте не був використаний біотехнологічний препарат та невірогідно відрізняються від відповідних показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

Повнота викладу основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті. За результатами виконаних досліджень опубліковано 47 наукових робіт, у тому числі 22 статті у спеціалізованих наукових виданнях (з яких 20 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, 7 статей – одноосібно), одна глава підручника «Акушерство», два навчальних посібника для слухачів, лікарів-інтернів акушерів-гінекологів та сімейних лікарів затверджених МОЗ України, п'ять навчальних посібників для самостійної роботи слухачів затверджених Вченою радою ХМАПО, одна глава монографії, стаття у збірнику наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій (з яких 5 – у збірниках матеріалів міжнародних конференцій), 7 патентів України на корисну модель, за результатами

роботи опубліковано 2 нововведення № 25/6/19 та 26/6/19 МОЗ та НАМН України.

Автором забезпечено широке впровадження результатів дисертаційної роботи в практику роботи акушерсько-гінекологічних закладів охорони здоров'я м. Харкова і області та м. Дніпро.

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як в медичних університетах, так і в інститутах і академіях післядипломної освіти і безперервного професійного розвитку.

Зауважень принципового характеру по дисертаційній роботі на час.

Для дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

- 1) Які основні етіологічні чинники виникнення трубної вагітності?
- 2) Який механізм дії біотехнологічного препарату плаценти? Чим він зумовлений?

Висновок

Дисертаційна робота Козуба Максима Миколайовича на тему: «Відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності: клініко-експериментальне дослідження», виконана у Харківській медичній академії післядипломної освіти при науковому консультуванні чл.-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Вдовиченка Ю. П., є самостійною науково-дослідною роботою, яка є новим напрямком у вирішенні важливої наукової проблеми сучасної гінекології, а саме підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10

Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. та № 607 від 15.07.2020 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

завідувач відділу репродуктивної медицини
та хірургії Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України
доктор медичних наук, доцент

Л. М. Семенюк

Підпис Л. М. Семенюк зсвід...
старший інспектор з кадрів

