

ВІДГУК

офіційного опонента 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. Частота позаматкової вагітності в Україні складає 15,4 на 1000 вагітностей та становить 25–47% усіх госпіталізованих у гінекологічний стаціонар. Трубна вагітність складає 93–98,5% серед усіх випадків позаматкової вагітності. Серед причин, що призводять до виникнення трубної вагітності, основне значення мають перенесенні запальні захворювання жіночих статевих органів, зокрема після абортів та пологів, порушення гормональної функції яєчників, генітальний інфантилізм, довготривале використання внутрішньоматкових контрацептивів, наявність спайок у малому тазі, які розвинулися після попереднього екстреного лапаротомного оперативного втручання з приводу хірургічної та гінекологічної патології з дренажуванням черевної порожнини, планового лапаротомного втручання з приводу лікування спайкового процесу, консервативної міомектомії, попередні реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах із приводу лікування трубного безпліддя, які призводять до її розвитку у 15–27 % пацієток, застосування допоміжних репродуктивних технологій, після виконання яких трубна вагітність розвивається у 2–12 % пацієток.

Під час лікування пацієток із трубною вагітністю в 61,3% виконується сальпінгектомія, у 29,4% — сальпінготомія, у 4,6% проводиться лікування метотрексатом. Лапаротомічним доступом виконується 46,7%, а лапароскопічним — 53,3% оперативних втручань у разі трубної вагітності. Після виконання сальпінгектомії виникають реперфузійні й ішемічні пошкодження

ячника на боці її виконання. Нормальний менструальний цикл відновлюється в 68%, а вагітність настає у 20,0–42,5% пацієнок після виконання одnobічної сальпінгектомії.

Маткові труби прохідні після консервативно-пластичних операцій у 63–80% пацієнок. Спайковий процес після лапаротомічних втручань розвивається у 94–100%, після лапароскопічних — у 81% без інтраопераційного застосування протиспайкових препаратів. Після операцій із видаленням плідного яйця з труби без застосування протиспайкових препаратів вагітність настає у 43,8–50,5% пацієнок, серед яких у 7–27% виникає повторна трубна вагітність.

Застосування лапароскопічних методик лікування трубної вагітності зі збереженням маткової труби та використанням інтраопераційно рингера лактату, сепрафільму, адепту, мезогелю, спреїгелю, матриці сурджифло інтраопераційно з метою профілактики розвитку спайкового процесу зменшує частоту розвитку спайкового процесу до 31,3–40,0% та сприяє відновленню репродуктивної функції у 50,0–62,5% пацієнок у післяопераційний період, та зниженню настання повторної трубної вагітності у 7–17% пацієнок.

Зв'язок роботи 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 пацієнок із захворюваннями придатків матки», державна реєстрація № 0112U000974 та «Експериментальне обґрунтування та клінічне застосування біотехнологічних препаратів у відновленні фертильності пацієнок репродуктивного віку при ендоскопічному лікуванні матки та придатків», державна реєстрація № 0118U000316.

Мета та завдання роботи. метою роботи було підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок із трубною вагітністю після її лапароскопічного лікування шляхом визначення в

експерименті та клініці особливостей впливу різних видів хірургічних енергій, протиспайкових бар'єрів, біотехнологічного препарату та допоміжних репродуктивних технологій на відновлення фертильності вищевказаних пацієнток.

Для досягнення меті поставлено 12 конкретних завдань, які дозволяють послідовно в експерименті на тваринах та в клініці вирішити обрану для вивчення проблему: від визначення в експерименті впливу різних видів енергій різних протиспайкових засобів, а також біотехнологічного препарату на мофофункціональні зміни оперованих яйцеводів, ступінь виразності спайкового процесу та зміни в яєчниках та ендометрії. Одержані результати експериментальних досліджень дозволили розробити оптимальний комплекс лікування, що включає застосування радіохвильової енергії, гелю РЕО з СМС та біотехнологічного препарату, який застосований у піддослідних пацієнток 3 клінічної групи та порівняно його ефективність при вилученні із комплексу у пацієнток 2 клінічної групи біотехнологічного препарату та заміні у пацієнток 4 клінічної групи РЕО з СМС на гіалуронат натрію. Крім того у всіх 458 пацієнток 2-4 клінічних груп застосовували стрептокіназу та стрептодорназу, комплекс фізіотерапевтичної реабілітації у післяопераційний період, які дозволили додатково посилити ефект розробленого в експерименті комплексу лікування. Пацієнтки з непрохідними матковими трубами та з відсутністю ефекту через 1,5 роки після закінчення реабілітаційних заходів направлені на ДРТ.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором на підставі проведених експериментальних досліджень на самках щурів лінії Вістар зі створення моделі оперованої маткової труби визначений ступінь спайкоутворення та деструкції стінки маткової труби при застосуванні під час оперативного втручання розрізу скальпеля, діатермічної та радіохвильової енергії.

Визначений вплив різних протиспайкових засобів та вперше застосованого біотехнологічного препарату плаценти на відновлення функціональної спроможності оперованої маткової труби.

За результатами дослідження вперше доведений вплив біотехнологічного препарату на відновлення морфофункціонального стану та функції репродуктивних органів мишей з моделлю синдрому недостатності яєчників.

Проаналізовано ступінь виникнення трубно-перитонеального безпліддя в післяопераційному періоді у пацієток з трубною вагітністю.

Встановлено, що найефективнішим методом профілактики розвитку спайкового процесу є застосування лапароскопічної радіохвильової туботомії з інтраопераційним введенням РЕО з СМС та гіалуронату натрію, а також використанням у післяопераційному періоді стрептокінази із стрептодорназою та біотехнологічного препарату.

Науково обґрунтований вплив гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату, стрептокінази зі стрептодорназою та фізіотерапевтичної реабілітації у поєднанні з ДРТ на збільшення частоти настання маткової вагітності

Практична значущість представленої докторської дисертації підтверджується тим фактом, що отримані результати дозволили автору експериментально та в клініці обґрунтувати застосування комплексу лікувальних і-реабілітаційних заходів у поєднанні з ДРТ для одержання достовірних показників покращення репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності.

Розроблені методики, методи і схеми лікування оформлені у вигляді 7 патентів на корисну модель, 2 нововведень МОЗ та НАМН України, їх ефективність висвітлена у 2 навчальних посібниках МОЗ України та у 5 навчальних посібниках, затверджених вченою радою ХМАПО:

Впровадження розроблених лікувальних та реабілітаційних заходів для покращення репродуктивного здоров'я, відновлення репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності забезпечило підвищення частоти настання бажаної вагітності, зменшення частоти тимчасової втрати працездатності та покращення якості життя.

Зміст та оформлення роботи. Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 380 посилань (112 – кирилицею, 268 – латиницею). Роботу проілюстровано 51 таблицею, 48 рисунками.

Аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли оперативні втручання з приводу трубної вагітності, присвячений проблемі етіології виникнення трубної вагітності, діагностиці, лікуванню, профілактиці виникнення спайкового процесу та реабілітації репродуктивної функції пацієток у післяопераційний період, містить 4 підрозділи, які методологічно пов'язані один з одним і закінчуються логічним висновком. Автор проаналізував останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури, повно висвітлив найбільш важливі аспекти цієї проблеми. Даний розділ добре сприймається, написаний науково-літературною українською мовою і відповідає сучасним вимогам.

Необхідно відмітити обґрунтований поетапний методологічний підхід, вдале поєднання значного обсягу ретроспективного і проспективного описового досліджень, які дозволили отримати нові дані щодо впливу радіохвильової енергії, протиспайкових бар'єрів РЕО з СМС та гіалуроната натрію, біотехнологічного препарату плаценти, стрептокінази зі стрептодорназою, фізіотерапевтичної реабілітації та ДРТ на репродуктивне здоров'я пацієток, що перенесли трубну вагітність.

Немає необхідності докладно зупинятися на всіх отриманих результатах, вони, без сумнівів, є сучасними і достатньо інформативними.

Результати власних досліджень представлені в чотирьох розділах, зміст яких викладається поетапно: експериментальне обґрунтування вибору оптимального методу лікування позаматкової вагітності та доцільності

використання препаратів для профілактики спайкового процесу та відновлення репродуктивної функції; характеристика соматичного, гінекологічного анамнезу та загального огляду жінок 1 (контрольної) та 2-4-ї клінічних груп, стан репродуктивної функції пацієнток, які перенесли позаматкову вагітність, особливості застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя в пацієнток що мали непрохідність маткових труб та не завагітніли через 1,5 роки після закінчення реабілітаційної терапії. Останній розділ власних досліджень присвячений аналізу й узагальненню результатів досліджень всіх клінічних груп, порівнянню їх результатів та ефективності лікування а також аналіз ефективності ДРТ у 2-4-ї клінічних груп та аналіз сумарної ефективності застосування лапароскопічного лікування та ДРТ порівняно з відповідними показниками як контрольної, так і між клінічними групами. Методологічно розділи побудовані правильно, достатньо ілюстровані таблицями і малюнками. В останньому розділі дисертаційної роботи, який присвячений обговоренню отриманих результатів, Козуб М.М. проводить аналіз власних результатів у порівнянні з даними вітчизняної і зарубіжної літератури, переконливо доводячи перевагу запропонованого ним сучасного алгоритму відновлення репродуктивної функції пацієнток, що перенесли оперативне втручання з приводу трубної вагітності. Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають важливе теоретичне і практичне значення, 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

пацієнок 2 клінічної групи в 1,2 рази ($p < 0,05$) та невірогідно відрізняються від відповідних показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$)

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають важливе теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції жінок після застосування лапароскопічного їх лікування та ДРТ у 106 (69,6 %) пацієнок 2 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 84 (55,2 %), а ТВ – у 22 (14,4 %) пацієнок, у 117 (75,9 %) пацієнок 3 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 100 (64,9 %), а ТВ – у 17 (11,0 %) пацієнок, у 126 (82,9 %) пацієнок 4 клінічної групи, серед яких маткова вагітність настала в 115 (75,7 %), а ТВ – у 11 (7,2 %) пацієнок. Найкращі результати щодо відновлення фертильності одержані 4 клінічній групі жінок, вони вірогідно вищі за відповідні дані результатів лікування пацієнок 2 клінічної групи в 1,2 рази ($p < 0,05$) та невірогідно відрізняються від відповідних показників жінок контрольної групи ($p > 0,05$)

Повнота опублікованих матеріалів дисертації. Матеріали дисертації повно відображені в 47 наукових роботах, у тому числі 22 статті у спеціалізованих наукових виданнях (з яких 20 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, 7 статей – одноосібно), 1-й главі підручника «Акушерство», у 2-х навчальних посібниках для слухачів, лікарів-інтернів акушерів-гінекологів та сімейних лікарів затверджених МОЗ України, 5-х навчальних посібниках для самостійної роботи слухачів затверджених Вченою радою ХМАПО, главі монографії, статті 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. Дніпропетровськ.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці. Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в навчальному процесі на етапі додипломної, післядипломної освіти і безперервного професійного розвитку.

Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення. Зауважень або заперечень принципового характеру до представленої дисертаційної роботи Козуба Максима Миколайовича немає. Проте незначні дрібні недоліки, більше технічного плану, в роботі все ж зустрічаються, є незначна перевантаженість першого розділу.

Зазначені вище зауваження не є принциповими і жодним чином не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

У якості дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1. Які переваги використання радіохвильової енергії під час проведення туботомії при оперативному лікуванні трубної вагітності?
2. Чим обумовлена необхідність проведення комплексу фізіотерапевтичних заходів у післяопераційний період?

Висновок про відповідність дисертації вимогам,

які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук

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

Професор кафедри акушерства
та гінекології №1 Національного
медичного університету імені
О.О. Богомольця МОЗ України
доктор медичних наук, професор

