

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Лазуренко Вікторії Валентинівни на дисертаційну роботу
Ярової Ірини Валеріївни
«Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія
під час прегравідарної підготовки», поданої до разової спеціалізованої
ради ДФ 26.613.197 при Національному університеті охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор
кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного
університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України
Горбунова Ольга Володимирівна.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і закордонних дослідників складає від 10 до 20%. У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком займає вище місце і досягає 20-30% .

Важливим аспектом теоретичної та практичної гінекології є зростання патології ендометрія, яка насамперед призводить до порушення імплантаційних процесів на стадії бластоцисти в середині лютеїнової фази менструального циклу та викликає безпліддя. Останні дослідження показують, що ендометрій є одним із ключових факторів репродуктивного успіху.

Візуалізація внутрішньоматкової патології при гістероскопії вважається «золотим стандартом» в оцінці стану порожнини матки, яка

дозволяє провести прицільну біопсію для верифікації генезу запальних захворювань. Ендометрій, отриманий під час даної процедури, може бути досліджений безліччю запропонованих на сьогодні методів: гістологічним, імуногістохімічним, молекулярно-генетичним методами дослідження.

Виражені відхилення у морфологічних, гемодинамічних, імунологічних та молекулярно-генетичних параметрах, які характеризують нормальний стан ендометрію, можуть зумовлювати зниження його рецептивності і, як наслідок, безпліддя. На даний час, гістероскопія оптимізує шанси настання вагітності, оскільки вона є мінімально інвазивною процедурою з невеликим ризиком ускладнень.

В Україні в структурі внутрішньоматкової патології у пацієнок з безпліддям та невиношуванням вагітності найвище місце займає хронічний ендометрит (ХЕ), який складає 65%. Під час проведення гістероскопії гістологічне підтвердження наявності плазматичних клітин в стромі ендометрію, вважається найбільш вірогідним діагностичним критерієм ХЕ. В дослідженні К. Kitaya et al. хронічний ендометрит був підтверджений у кожній третій жінки з повторними невдачами імплантації (RIF-recurrent implantation failure). У структурі гінекологічних захворювань на частку гіперплазії ендометрія припадає 15-40%. Зв'язок гіперплазії ендометрія з безпліддям, підтверджуються частим виявленням цієї патології у пацієнок, що включаються до програм допоміжних репродуктивних технологій (близько 30%). При цьому поліпи ендометрія зустрічають вдвічі частіше ніж гіперплазія ендометрія.

Тому існує необхідність підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів із застосуванням персоналізованого підходу та використанням сучасних методів лікування.

Вище зазначене свідчить про актуальність дисертаційної роботи Ярової І.В., а також про її наукове та практичне значення.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукова робота є частиною науково-дослідної роботи, яку здійснює кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки», номер державної реєстрації 0120U105766, термін виконання 2020-2024 роки, здобувач є виконавцем теми.

3. Новизна дослідження та отриманих результатів

У представленій дисертаційній роботі було встановлено спектр значимих етіологічних факторів, що призводять до патології ендометрія і, як наслідок, розвитку порушень репродуктивної функції у жінок.

У даному науковому дослідженні обґрунтовано патогенетичні механізми розвитку порушень рецептивності ендометрія за наявності різних варіантів патології ендометрія у жінок з безпліддям та розроблено персоналізований підхід до корекції цих порушень.

Вивчено та проаналізовано зміни гормонального профілю у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки.

Результати даного дослідження показали, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні морфологічні, гемодинамічні, імуністохімічні та мікробіологічні особливості та потребують персоналізованої корекції всіх видів відхилень задля відтворення фертильності.

Науково обґрунтовано кореляційні зв'язки між патологічними станами ендометрія (хронічним ендометритом, гіперплазією та поліпами ендометрія), наслідком яких стають порушення кровообігу в маткових артеріях, зміни рецептивності ендометрія, порушення вагінального біоценозу, та безпліддям у жінок.

У дослідженні сформульовано нові критерії диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики патології ендометрія у жінок з безпліддям.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Поглиблене вивчення кореляційних зв'язків між імуногістохімічними, доплерометричними, гормональними змінами, порушеннями мікробіоцинозу піхви та різними формами патології ендометрія у жінок з безпліддям дозволило розробити ефективну персоналізовану прегравідарну підготовку, а також надало можливість більш ефективно проводити лікувально-діагностичні заходи та запобігти розвитку порушень репродуктивної функції у ї жінок в майбутньому.

5. Практичне значення результатів дослідження

Робота має чітку практичну направленість. Ярова І.В. запропонувала персоналізоване ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час предгравідарної підготовки, а саме:

- оцінку стану ендометрія для прогнозування шансів настання вагітності, в тому числі проведення планової гістероскопії з імуногістохімічною верифікацією хронічного ендометриту та визначенням рецептивності ендометрія задля вироблення подальшої тактики ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія;

- терапію, направлену на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові за наявності порушень;

- усунення етіологічних факторів;

- антибіотикотерапію за наявності хронічного ендометриту;

- гормональну терапію, з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів;

- модифікацію способу життя, в першу чергу нормалізацію маси тіла;

- фізіотерапію, спрямовану на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції менструального циклу та органів-мішеней репродуктивної системи жінки та інше.

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів за їх наявності, відновлення ехографічної картини

ендометрія, поліпшення васкуляризації ендометрія при доплерометрії судин матки, наявність овуляції, повноцінність другої фази циклу та настання вагітності.

Усі отримані результати свідчать про вдвічі більшу ефективність розробленого диференційованого підходу до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час предгравідарної підготовки у порівнянні із загальноприйнятими заходами та сприяє відновленню фертильності у жінок.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації високий, що підтверджується достатнім обсягом сучасних джерел інформації на всіх етапах дослідження, адекватною сучасною статистичною обробкою даних. Це дозволило отримати результати високого ступеня достовірності для розв'язання поставлених завдань і досягнення мети дослідження. Репрезентативність вибіркової сукупностей при проведенні дослідження забезпечувалась типологічними властивостями вибірок та розрахунком необхідного обсягу спостережень. В процесі дослідження було обстежено 94 пацієнтки.

Автором отримано результати власних досліджень, зроблено висновки та рекомендації, що містяться в дисертації, всі вони є науково обґрунтованими та достовірними. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, адекватні та актуальні. Кількість досліджень та клінічних спостережень є достатніми для статистичної обробки даних. Ефективність запропонованого персоналізованого підходу до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки доведено на практиці. Отримані результати адекватно статистично оброблено і проаналізовано з використанням сучасних методів системного підходу, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Представлені таблиці та рисунки – переконливі та інформативні. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження, а наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

Таким чином, обраний дизайн дослідження дозволив забезпечити репрезентативність даних, отримати достовірні результати, вирішити поставлені завдання і досягти поставленої мети даної дисертації.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Структура дисертації повністю відповідає існуючим вимогам до даного виду кваліфікаційної праці. Дисертацію побудовано згідно з новими вимогами та викладено на 153 сторінках друкованого тексту, з яких 124 сторінок основного тексту. Наукова робота складається зі вступу, аналізу сучасних поглядів на патологію ендометрія як важливий фактор, що визначає фертильність, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 15 таблицями та 22 рисунками. Список літератури викладений на 26 окремих сторінках і включає 217 джерел, з них 155 кирилицею та 62 латиницею.

Дисертацію оформлено відповідно до вимог Державних стандартів і діючих вимог МОН України, її написано грамотно вишуканою українською мовою. В ній в достатній мірі відображено основні результати дослідження із визначенням наукової новизни та практичного значення. Всі розділи викладено логічно із дотриманням наукового стилю написання.

У вступі автором обґрунтовано актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету і завдання дослідження, викладено погляд автора на наукову новизну та практичну значимість роботи, надано загальну характеристику роботи, визначено особистий внесок дисертанта та наведено перелік публікацій матеріалів дослідження.

У першому розділі дисертації представлено сучасний, методологічно правильно оформлений аналіз сучасних поглядів на проблему патології ендометрія, як важливий фактор, що визначає фертильність, етіологію та патогенез розвитку хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія, методи діагностики та сучасні підходи до відновлення фертиль-

ності у жінок з матковою формою безпліддя. Об'єм даного розділу є достатнім, текст структуровано, більшість посилань складають роботи за останні п'яти років.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи дослідження», представлено клінічну характеристику обстежених пацієнток і методи дослідження, він містить послідовну інформацію про суть дослідження: його дизайн, розподіл пацієнток на групи та їх клінічну характеристику, критерії включення та виключення в дослідженні, методики дослідження з їх повним описом. Дизайн наукової роботи і розподіл на групи організовано правильно, методи, використані в дослідженні, є сучасними, вони відповідають завданням роботи, зазначеним методам статистичної обробки та виконані з дотриманням етичних норм при їх проведенні. Всі використанні під час дослідження методики відповідають встановленим вимогам і діючим протоколам.

У третьому розділі проведено аналіз клінічної характеристики жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, яка включала оцінку репродуктивного здоров'я жінок, порівняльну оцінку ультразвукового, гістологічного та імуногістохімічного досліджень, аналіз мікробіоцинозу піхви, оцінку гормонального профілю та рецептивності ендометрія.

У четвертому розділі розглянуто персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія), який дозволив усунути або зменшити ознаки хронічного ендометриту, покращити гемодинаміку матки та ендометрія, реологічні властивості крові, нормалізувати вагінальний мікробіом, нівелювати гормональний та мікронутрієнтний дисбаланс у цих пацієнток ще на етапі прегравідарної підготовки.

В наступному, п'ятому розділі, викладається детальний порівняльний аналіз різних методик лікування жінок із безпліддям на тлі патології ендометрія в основній групі та в групі порівняння. Наочно продемонстровано перевагу та вдвічі більшу ефективність розробленого автором диферен-

ційованого підходу ведення пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія на етапі предгравідарної підготовки. У шостому розділі висвітлено аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Підсумовуючи, можна сказати, що в цілому розділи власних досліджень написано в чіткій, логічній послідовності, вони достатньо ілюстровані табличним та наглядним матеріалом і завершуються висновками з переліком публікацій, які відображають отримані результати дослідження.

В розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, авторка чітко, зрозуміло та обґрунтовано виклала основні отримані результати, подала їх аналіз та роз'яснення, провела їх порівняльний аналіз, зробила конкретні висновки.

Основні висновки і практичні рекомендації деталізовано, вони повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації у мене немає.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою у мене виникли запитання для дискусії:

1. Виходячи з Вашого досвіду, на якому етапі ведення жінок із безпліддям на тлі патології ендометрія доцільно проводити дотацію вітамінами?

2. Чи можливо виставити діагноз хронічного ендометриту тільки за допомогою ультразвукової діагностики?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць та 6 тез на міжнародному та всеукраїнському рівнях. Зокрема 3 статті у журналах, що індексовано в базі даних SCOPUS, одна стаття у науковому фаховому виданні України і одна стаття у міжнародному журналі. Основні положення дисертації та результати наукових досліджень повідомлено та обговорено на шести науково-практичних медичних форумах з міжнародною участю.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Мету і завдання сформульовано дисертантом чітко та зрозуміло. Автор самостійно провела інформаційні та патентні пошуки, аналіз сучасної наукової літератури, визначила методи дослідження.

Ярова І.В. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку. Самостійно сформувала досліджувані групи пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки. Всі клінічні спостереження та обстеження під час дисертаційного дослідження було виконано самостійно з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованих згод пацієнтів за розробленим дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно. Автором особисто написано всі розділи дисертації.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені в опублікованих працях.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної

форми дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи StrikePlagiarism.com не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Ярової Ірини Валеріївни є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні положення дисертації, удосконалений алгоритм персоналізованого ведення жінок на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки впроваджено в практичну роботу Медичного центру «Добробут» м. Києва.

Результати вивчення особливостей патогенезу, лікування та профілактики розвитку безпліддя на тлі патології ендометрія включено в програму лекцій, практичних і семінарських занять навчального процесу кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки» відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.


13. Висновок про відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної гінекології, є закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення і науково обґрунтовані результати, які в цілому,

розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізації тактики ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки з урахуванням основних етіопатогенетичних факторів та удосконалення алгоритму лікувально-діагностичних заходів із застосуванням диференційованого підходу до лікування цієї патології.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, представлена дисертаційна робота Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Ярова Ірина Валеріївна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:
зав. кафедри акушерства
та гінекології № 2
Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 Вікторія ЛАЗУРЕНКО

