

ВІДГУК офіційного опонента

доктора медичних наук, професора **Корнацької Алли Григорівни** на дисертацію Сербенюк Анастасії Валеріївни «Репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку, що зазнали контузії під час бойових дій.

Система профілактики, лікування та реабілітації», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність проблеми репродуктивного здоров'я жінок, що зазнали контузії під час бойових дій, обумовлена, перш за все, неухильним зростанням відсотка безпліддя в шлюбі. Репродуктивне здоров'я – це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому.

На даний час актуальною проблемою залишається недостатня кількість заходів для збереження репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок фертильного віку в чинній системі охорони здоров'я. За даними вітчизняних авторів, кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину, а це складає 20%, цей показник неспинно зростає з моменту повномасштабного вторгнення країни-агресора через зростання патології репродуктивної системи.

Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю, населення України скорочується, за даними офіційної статистики, на 25 000 чоловік в місяць, а в даний час населення України становить менше 39 мільйонів. Все це пов'язано з негативною економічною ситуацією та шкідливим впливом екологічних факторів на репродуктивну систему, що призводить до

безпліддя. Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар складає близько 2 млн.

В Україні більше 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, оскільки, на думку експертів ВООЗ, рівень безпліддя в країні, що сягає 15%, є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників. За умов демографічної кризи, що спостерігається нині в країні, високий рівень безпліддя набуває особливо несприятливого значення. Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливої соціальної цінності та надзвичайної актуальності.

Робота виконана в рамках **наукової програми** кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Дуже важливим є й той факт, що попередні результати досліджень були обговорені та схвалені на останньому з'їзді, пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та міжнародних конференціях.

Мета і задачі чітко сформульовані і дозволяють охопити рішення всієї проблеми – від визначення етіології та патогенезу виникнення порушень репродуктивної системи, діагностики та лікування перед програмами ДРТ у пацієток з безпліддям, що зазнали контузії в анамнезі. У сучасний момент це є однією з основних вимог до докторських дисертацій.

Автор представила наукову новизну на всіх етапах роботи: від діагностики та лікування порушень рецептивності ендометрія до планування вагітності методом ДРТ, проведення прегравідарної підготовки у жінок з безпліддям та контузією в анамнезі. Завдяки вивченню сучасних функціональних, інструментальних, імунологічних, морфологічних та імуногістохімічних показників автору вдалося розширити наявні дані щодо

етіопатогенезу гінекологічних ускладнень у цих жінок.

Дуже важливими аспектами представленої **наукової новизни** є наступні:

- вперше доведена доцільність корекції рецептивності ендометрія у цієї когорти хворих в прегравідарній підготовці та перед проведенням ДРТ;

- доведено, що у хворих з контузією в анамнезі існують особливості клініко-анамнестичних даних, сонографії органів малого тазу та гістероскопії, гормонального та імунного профілю;

- доведено, що в ендометрії пацієнток з контузією в анамнезі в період вікна імплантації спостерігаються зміни рецепторів стероїдних гормонів, відхилення в розвитку піноподій та їх мікрворсинок, зниження експресії молекул імплантації, накопичення високоцитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, посилення проліферації, зниження процесів апоптозу, що є важливими факторами порушення рецептивності ендометрія та фертильності жінок;

- вперше виявлено, що зміни рецептивності ендометрія після перенесеної контузії дуже варіабельні і носять індивідуальний характер у кожної конкретної хворої;

- проведено комплексне дослідження факторів рецептивності у жінок з безпліддям, що дозволило не тільки зрозуміти етіопатогенез репродуктивних порушень у жінок, що зазнали контузії під час бойових дій, але й дозволило розширенні дані патогенетичної концепції формування морфофункціональних патологічних змін в ендометрії у досліджуваних жінок;

- науково обґрунтовано використання розробленої комплексної диференційованої системи реабілітації жінок з травмуючою подією в анамнезі в залежності від стану рецептивності ендометрія в прегравідарній підготовки жінок з безпліддям та контузією в анамнезі до програм ДРТ та

доведена його ефективність для відновлення репродуктивної функції та зниження частоти ненастання вагітності.

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів, а основні моменти цього розділу, безумовно, будуть включені в методичні рекомендації МОЗ України з проблеми підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям, що зазнали контузії під час бойових дій, шляхом розробки і впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій для зниження частоти невдалих циклів.

Основні положення практичних рекомендацій є керівництвом для лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів. Вельми істотним підтвердженням практичної значущості виконаної докторської дисертації є наступні моменти:.

1. Комплексна система реабілітації репродуктивного здоров'я у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій повинна включати заходи щодо профілактики морфофункціональних патологічних змін в ендометрії та збереження та відновлення рецептивної здатності ендометрія (проведення скануючої електронної мікроскопії і оцінки формування піноподій; імуногістохімічного визначення молекул імплантації ($\alpha V\beta_3$ -інтегринів, ЛІФ, глікоделіну), CD16+CD56+НК-лімфоцитів, Ki-67, bcl-2).

2. Жінок після акубаротравми, необхідно одразу скеровувати до лікаря акушер-гінеколога для проведення реабілітаційно – профілактичних заходів, керуючись індивідуальним підходом в залежності від планів жінки (повернення на військову службу до зони активних бойових дій, демобілізація – адаптація в цивільному житті та планування вагітності).

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з огляду сучасного стану проблеми,

розділу, присвяченого методам дослідження та лікування, п'яти розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Аналіз сучасного стану проблеми присвячений порушенню репродуктивного здоров'я у жінок, що зазнали контузії в анамнезі. Репродуктивне здоров'я – система психологічних і фізіологічних механізмів, що об'єднані для реалізації задач репродукції, до якої входить: зачаття, виношування, народження дитини, піклування про неї та виховання. За визначенням ВООЗ, під репродуктивним здоров'ям розуміють стан повного фізичного розумового та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб або недуги в усіх аспектах, що мають відношення до репродуктивної системи її функції і процесів. Особливої уваги потребує ситуація з репродуктивним здоров'ям, яке є невід'ємною частиною загального здоров'я нації в цілому, разом з тим є стратегічно важливим для сталого розвитку суспільства.

Україна зробила великий крок до забезпечення рівних можливостей жінок і чоловіків на військовій службі завдяки останнім законодавчим змінам. Після військової служби труднощі інтеграції до цивільного життя (психо-соціальна дезадаптація) ветеранів (жінок та чоловік), наслідки отриманих травм та поранень (психосоматичні та сомато-психічні захворювання) приводять до значного порушення репродуктивного здоров'я (запальні, ендокринні та соматичні захворювання). Держава має використовувати потенціал збільшення народжуваності за рахунок найбільш вразливого та чутливого до підтримки сегменту населення.

Автор використала останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури, показала добре знання світової літератури і повно висвітлила найбільш важливі аспекти цієї проблеми. Даний розділ добре сприймається і відповідає сучасним вимогам.

Серед використаних методів дослідження необхідно виділити гарний

методологічний підхід і використання сучасних функціональних, інструментальних та лабораторних показників.

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

Результати власних досліджень представлені в п'яти розділах, зміст яких викладається поетапно: спочатку представлено ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнок репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та ДРТ, період з 2016 по 2021 рр.. та доведено доцільність дослідження рецептності ендометрія у цієї когорти пацієнок; на наступному проспективному етапі дослідження обстежено 211 жінок з діагнозом безпліддя, що були учасниками бойових дій та зазнали контузії та 246 жінок з безпліддям без епізодів травми в анамнезі та сформовано етіопатогенетичні ланки порушення репродуктивного здоров'я пацієнок з контузією в анамнезі; наступним етапом було проведення прегравідарної підготовки перед програмами ДРТ у жінок з безпліддям, що зазнали контузії під час бойових дій; останнім етапом дослідження стала оцінка клінічної ефективності прекоцепційної підготовки жінок перед програмами ДРТ з контузією в анамнезі.

Методологічно всі розділи побудовані правильно, добре ілюстровані таблицями з використанням сучасної комп'ютерної техніки. Автор показав добре володіння не тільки функціональними методиками, але й лабораторними, особливо в плані їх інтерпретації.

На особливу увагу заслуговує останній розділ дисертаційної роботи, який присвячений обговоренню отриманих результатів. Авторка проводить широку дискусію щодо порівняння власних результатів дослідження з даними вітчизняної і зарубіжної літератури, переконливо доводячи перевагу розробленого нею алгоритму до вирішення проблеми.

Особливості клініко-анамнестичних даних у обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, наступні: більша тривалість менструації в 1,1 рази; болісні менструації – частіше у 1,5 рази, рясні – у 1,6 рази; більша тривалість безпліддя в 1,3 рази. Первинне безпліддя спостерігається у 44,8 % випадках, вторинне – у 40,0% випадках; переважною когортою є жінки з тривалістю безпліддя від 4 до 10 років – 62,4% випадків. При сонографії у досліджуваних пацієнток товщина М-ехо на 21-й день достовірно менша в 1,2 рази; об'єм яєчників більший: правого – у 1,2 рази і лівого – у 1,3 разів; максимальний діаметр жовтого тіла менше у 1,1 рази, відмічається зниження його васкуляризації з підвищенням індексу резистентності кровоплину в жовтому тілі в 1,1 рази, зниженням максимальної систолічної швидкості в 1,1 рази. При гістероскопії у обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, в 1,7 рази частіше спостерігається невідповідність ендометрія фазі МЦ, в 3,1 рази – внутрішньоматкові сінехії, ПНГЕ – у 2,1 рази. У пацієнток з наслідками контузії зміни в гормональному профілі наступні: у ранню фолікулінову фазу циклу рівень ФСГ підвищений в 1,1 рази, ЛГ – у 1,2 рази, Тв – у 1,1 рази; в період овуляції – вміст ФСГ та ЛГ зменшений в 1,1 рази; у середню лютеїнову фазу рівень E_2 та П, зменшуються в 1,1 рази, E_2/P підвищується в 1,1 рази.

Застосування у досліджуваних пацієнток розробленої комплексної диференційованої системи реабілітації в залежності від стану рецептивності ендометрія призводить до, достовірних змін гормонального, імунного статусу, зниження рівнів про- та протизапальних цитокінів, зменшення продуктів вільнорадикального окислення, підвищення рівнів ферментних і неферментних антиоксидантів, зниження рівня ендогенної інтоксикації, а в ендометрії в період вікна імплантації до більш повноцінного формування піноподій і відновлення фізіологічної експресії стероїдних рецепторів, більшого зниження високоцитотоксичних

CD16+CD56+NK-лімфоцитів, процесів проліферації, активізації апоптозу, підвищення експресії молекул імплантації, що призводить у пацієнок групи ІА, які вагітніли природнім шляхом до збільшення частоти настання вагітності в 1,6 рази та пологів в 2,0 рази, а у пацієнок групи ІА після ДРТ відповідно – в 1,7 рази та в 2,2 рази.

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції, у жінок із безпліддям та епізодом контузії в анамнезі.

Матеріали дисертації цілком відображені в 25 наукових роботах, з яких всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 9 самостійні; 1 навчальний посібник, 4 тези доповідей на фахових міжнародних конференціях. Матеріали дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів України та висвітлені на міжнародних фахових наукових конференціях (2019-2023 рр.).

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як на етапі до дипломної, так і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

Зауважень принципового характеру по виконаній докторській дисертації немає. В той же час, слід вказати на декілька недоліків:

- відсутність порівняльного аналізу загальноприйнятих лабораторних показників і тих, що рекомендує автор;
- відсутність практичних рекомендацій МОЗ України з проблеми, що вивчається.

Висловлені зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Також у плані дискусії виникли деякі питання, які потребують уточнення:

1. Які, на Ваш погляд, заходи потрібно проводити з метою підвищення якості надання медичної допомоги пацієнткам з контузією в анамнезі та безпліддям?
2. Які методи дослідження, на Ваш погляд, є найбільш інформативним для діагностики порушень рецептивності ендометрія?

ВИСНОВОК

Дисертація Сербенюк Анастасії Валеріївни «Репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. Система профілактики, лікування та реабілітації», виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення репродуктивної функції у них. Автору вдалось розробити та впровадити систему комплексної диференційованої реабілітації пацієнток репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя, що брали участь у військових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія. Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і 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 пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

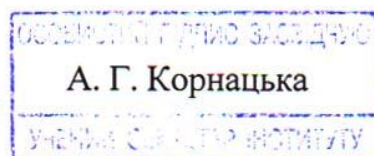
Офіційний опонент:

зав. відділення реабілітації

репродуктивної функції жінок

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства, гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,

доктор медичних наук професор



(Мірошнічов О.О.)

Дата надходження відгуку до спеціалізованої

вченої ради Д 26.613.02 10.06.2024

Вчений секретар

доктор медичних наук професор *Романенко* Тамара РОМАНЕНКО