

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Трохимович Ольги Віталіївни на дисертаційну роботу

Ярової Ірини Валеріївни

«Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки», поданої в разову спеціалізовану раду 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

Безпліддя є найбільш актуальною та пріоритетною медико-соціальною проблемою всіх розвинених країн світу, що зумовлено високою частотою даної патології та, відповідно, відсутністю позитивної динаміки відтворення населення. Відповідно даними ВООЗ, суттєвої різниці у статистиці безплідності між країнами з високим, середнім і низьким рівнем доходу не відзначається: на безпліддя страждає 17,8% населення держав з високим рівнем доходу та 16,5% – з низьким і середнім. При цьому, частота безплідних шлюбів в межах 15-20% вважається критичним рівнем у відтворенні населення.

Жіноче безпліддя є поліетіологічною патологією, в структурі основних причин є ендокринний, трубно-перитонеальний, імунологічний фактор, окреме місце займає ендометріоз, при цьому в останнє відзначається десятиліття ми спостерігаємо суттєве зростання частоти поєднаних форм.

Завдяки активному розвитку допоміжних репродуктивних технологій

майже у половині випадків проблему безплідності вдається вирішити. Але висока частота імплантаційних невдач багатьма дослідниками пояснюється патологічними змінами ендометрія, які унеможливають процеси повноцінної трофобластичної інвазії.

Відомо, що протягом менструального циклу в ендометрії відбувається низка структурних і функціональних змін, паралельно із цим відбуваються зміни васкуляризації ендометрія. Під впливом статевих гормонів відбувається перебудова функціонального шару й інтенсивне зростання судин ендометрія з метою підготовки до подальшої імплантації плідного яйця.

Отже, адекватний ступінь васкуляризації ендометрія є однією з головних передумов для нормальної функції ендометрія та однією з основних вимог успішної імплантації. На сьогодні для оцінки кровотоку в судинах матки та ендометрія використовують колірне картування та спектральну доплерометрію. При проведенні оцінки маткової геодинаміки, особливу увагу приділяють ступеню васкуляризації міометрія, візуалізації всіх послідовних гілок судинного дерева матки. Патологічні стани ендометрія, які виникають на тлі порушення гормонального гомеостазу з наявністю або без овуляції, супроводжуються змінами кровообігу в маткових судинах, що може призводити до безпліддя та збільшує ризик ранньої втрати вагітності.

Отже, дослідження доплерометричних особливостей маткового кровотоку за умов різної ультразвукової характеристики ендометрія, дає змогу краще розуміти фактори, які регулюють васкуляризацію ендометрія, що сприяє зростанню ефективності лікування багатьох патологічних станів репродуктивної системи.

Дисертаційна робота Ярової І.В. присвячена актуальній проблемі сучасної гінекології щодо 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.

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

Дисертаційне дослідження 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 вперше було розроблено персоналізований підхід до обстеження та лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, гіперплазією ендометрія, поліпами ендометрія) з метою реабілітації репродуктивної функції на етапі прегравідарної підготовки.

Встановлено найбільш значущі критерії діагностики патології ендометрія у жінок з безплідністю із застосуванням морфологічного та імуногістохімічного досліджень, для визначення оптимальних методів лікування.

Встановлено особливості гормонального гомеостазу пацієнток з патологією ендометрія (ХЕ, гіперплазією ендометрія, поліпами ендометрія).

Виявлено кореляційні зв'язки між патологічним станом ендометрія (хронічним ендометритом, гіперплазією та поліпами ендометрія), особливостями маткової гемодинаміки, змінами рецептивності ендометрія, порушенням вагінального мікробіоценозу та безпліддям у жінок.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження дозволяють науково обґрунтувати та доповнити теорію патогенезу безпліддя на тлі патології ендометрія, що спричинена змінами гормонального гомеостазу, порушенням маткової гемодинаміки, змінами рецептивності ендометрії, порушенням вагінального біоценозу, та розробити сучасний персоналізований підхід до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія.

5. Практичне значення результатів дослідження

Робота має чітку практичну направленість. Для впровадження в медичну практику було запропоновано персоніфікований підхід до тактики ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія з урахуванням віку жінки, анамнестичних даних та результатів сучасних методів діагностики.

Було представлено чіткі та найбільш значущі критерії діагностики патології ендометрія у жінок з безпліддям, з використанням ультразвукового, доплерометричного дослідження, гістероскопії з імуногістохімічною верифікацією хронічного ендометриту, імуногістохімічним визначенням естрогенових та прогестеронових рецепторів.

Впроваджено алгоритм персоніфікованого підходу до обстеження на лікування пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія та доведена його ефективність, результатом якого є підвищення частоти настання вагітностей майже в два рази, порівняно з пацієтками, які отримували лікування за загальноприйнятою методикою.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі.

В процесі дослідження було обстежено 94 пацієтки. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними.

Методи статистичного аналізу, які були використані в процесі роботи, є сучасними та адекватними. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні з використанням стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольній групах.

Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обгрунтовано.

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

Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках друкованого тексту, з яких, 124 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, розділу аналізу літературних джерел за темою наукової роботи, розділів, присвячених клінічній характеристиці жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки і методам дослідження, розділу узагальнення та обговорення результатів, висновків і списку використаних джерел, що включає 217 джерел кирилицею і латиницею, а також має два додатки. Дисертація ілюстрована 15 таблицями та 22 рисунками.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, чітко сформульовані мета і завдання дослідження, відображено загальну характеристику роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних сучасних літературно-інформаційних джерел, написаний у традиційному стилі, в якому автор розкриває сучасний погляд на патологію ендометрія, як важливий фактор, що визначає фертильність, етіологію та патогез розвитку хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія, методи діагностики та сучасні підходи до відновлення фертильності у жінок з матковою формою безпліддя.

У **другому розділі** дисертації – «Матеріали та методи дослідження» описано дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення в дослідження, клінічна характеристика та розподіл пацієнток за групами), описано методи загальних та спеціальних клінічних, інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. В розділі викладено методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим

вимогам і протоколам.

Основними розділами роботи є результати власних досліджень (третій, четвертий, п'ятий, шостий розділи). В **третьому розділі** висвітлено детальну клінічну характеристику 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.

В **четвертому розділі** детально 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.

В наступному, **п'ятому розділі**, викладається порівняльний аналіз різних методик лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія в основній групі та в групі порівняння. Наочно продемонстровано перевагу та вдвічі більшу ефективність розробленого автором диференційованого підходу ведення пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія на етапі предгравідарної підготовки.

Характеризуючи в цілому розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Ярова І.В. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу, як в науковому, так і в практичному плані. Кожний розділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведено їх порівняльний аналіз, зроблені конкретні наукові висновки та практичні рекомендації.

Висновки, наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, їх зроблено на підставі фактичного матеріалу дисертації та статистичної

обробки отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Принципових зауважень до змісту та побудови 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. Які змінювалась маткова гемодинаміка у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія?

2. Які ознаки хронічного ендометриту Ви виявляли під час гістероскопічного дослідження? Чи завжди спостерігалось співпадіння ознак хронічного ендометриту при гістероскопії з результатами гістологічного та імуногістохімічного обстеження ендометрія?

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 індексуються в базах даних SCOPUS, 1 стаття у науковому фаховому виданні України і 1 стаття у міжнародному журналі.

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

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником Горбуною Ольгою Володимирівною. Автор самостійно провела патентний та інформаційний пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Ярова Ірина Валеріївна особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, самостійно проведено формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біоетичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біоетичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведено 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 ступеня доктора філософії Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час предгравідарної 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 з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки впроваджено в практичну роботу Медичного центру «Добробут» в м. Києві.

Результати вивчення особливостей патогенезу, діагностики та лікування безпліддя у жінок на тлі патології ендометрія, включені 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, а також можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах інших вищих навчальних закладів.

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» та 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 спеціалізація «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної гінекології, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізації тактики ведення пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки з урахуванням основних етіопатогенетичних факторів, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів із застосуванням диференційованого підходу до лікування цієї патології.

Представлена дисертаційна робота Ярової Ірини Валеріївни на тему «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки» за своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, рівнем їх висвітлення 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. відділенням медичних проблем
планування сім'ї ДУ «Всеукраїнський
центр материнства та дитинства
НАМН України»
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Ольга ТРОХИМОВИЧ

Підпис О. Трохимович засвідчує
Учений секретар центру
старший дослідник канд. мед. наук



Олександр МІРОШНИКОВ