

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
ст. наук. співроб. Литвак Олени Олегівни
на дисертаційну роботу Гайдук Анастасії Дмитрівни
«Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі
перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій»,
поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.119
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: професор, доктор медичних наук, професор
кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика Романенко Тамара Григорівна.

Актуальність обраної теми дисертації

Допоміжні репродуктивні технології досягли значного прогресу, включаючи вдосконалені засоби культивування *in vitro*, оновлені критерії відбору ембріонів і розширення культивування до бластоцист, що призводить до досягнення показників вагітності до 66% у вибраних пацієнок. Однак багато факторів, пов'язаних з імплантацією, ще не повністю вивчені, і здається, що ендометрій відіграє набагато більшу роль, ніж інші визнані фактори.

Поширеність хронічного ендометриту становить 10-11% у загальній популяції та до 72% жінок з підозрою на запальне захворювання органів малого тазу через інфекції, що передаються статевим шляхом. Що стосується безплідних пацієнок, поширеність сильно варіює залежно від методу біопсії, що використовується та досліджуваної популяції.

Вирішенням проблеми прегравідарної підготовки та реабілітації жінок із репродуктивними невдачами займається багато дослідників. Доведено, що втручання в порожнину матки призводять до деструктивних змін імункомпетентних клітин тканин ендометрія та провокують розвиток

хронічного аутоімунного процесу. Існує поняття рецептивності ендометрія, яку визначають як комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими тимчасовими та просторовими константами, що характеризують здатність ендометрія до імплантації та виношування вагітності. Однак немає єдиного чіткого погляду на патогенез хронічного ендометриту, механізми формування і взаємозв'язку різних змін ендометрія та можливість їхнього прогнозування, що перешкоджає стандартизації терапії та погіршує репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку. Аналіз літератури останніх років вказує на відсутність акцентів на необхідність комплексної реабілітації пацієнток після невдалих спроб після допоміжних репродуктивних технологій, а це, своєю чергою, створює передумови формування хронічного ендометриту. Тому актуальність представленої роботи не викликає сумніву.

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

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: "Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій" 0120U100097 номер державної реєстрації, термін виконання 2019-2023 роки, а автор є її виконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертанткою Гайдук Анастасією Дмитрівною на підставі комплексних анамнестичних, клінічних, лабораторних, гістологічних та інструментальних досліджень отримано нові дані щодо особливостей структури ендометрія при хронічному ендометриті і розширило дані про патогенез цієї патології, що дозволило науково обґрунтувати, розробити та впровадити комплексну прегравідарну підготовку у пацієнток із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту з урахуванням етіології запалення, тяжкості морфологічних змін, експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в тканинах ендометрія.

Автором вперше визначена комплексна діагностична цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження органів малого тазу, гістероскопія, морфологічне та імуногістологічне дослідження) для оцінки стану ендометрія при плануванні вагітності та доведена їх доцільність.

Проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених в циклах ДРТ після проведеної прегравідарної підготовки у обстежених жінок з хронічним ендометритом в анамнезі та доведена її ефективність

Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведені дослідження дозволяють розширити наявні дані про патогенез хронічного ендометриту у жінок з безпліддям та невдалими повторними спробами ДРТ, що дозволило розробити комплексну прегравідарну підготовку у цих пацієнток перед програмою ДРТ.

Практичне значення результатів дослідження.

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомим є підвищення ефективності програм ДРТ у жінок з невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту в анамнезі.

Автором представлені найбільш інформативні мікробіологічні, гістероскопічні та ультразвукові маркери з метою контролю за ефективністю прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ.

Внаслідок виконання даного наукового дослідження було удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій.

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

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. На користь обґрунтованості

наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування авторкою адекватних та сучасних методів досліджень: клінічних, мікробіологічних, ультразвукових, гістероскопічних та статистичних. Основні положення роботи, що сформульовано авторкою дисертації, викладено на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень. Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Інформаційну базу дослідження було сформовано з 195 джерел наукової літератури, з яких більшість – англійські. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна. Результати власних досліджень, отримані авторкою на репрезентативній вибірці, статистично адекватно оброблено та проаналізовано з використанням відповідних сучасних методів системного підходу. В процесі дослідження було обстежено 237, з яких 110 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами ДРТ, 40 жінок склали контрольну групу – без репродуктивних порушень.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica та Microsoft Office Excel та включала адекватні методи математично-статистичного аналізу.

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

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовою і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація викладена на 156 сторінках друкованого тексту формату А4, з яких 131 сторінку займає основний текст.

У вступі авторкою аргументована актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету та 5 завдань дослідження відповідно до предмета

та об'єкта дослідження, перераховано адекватно використані наукові методи, відображено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, а також наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та солідний особистий внесок, публікації.

Авторкою представлено сучасний, методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм даного розділу є достатній, текст структурований, читається легко і з цікавістю. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи досліджень» – представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів і методи дослідження, містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організовані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений клініко-статистичному аналізу особливостей анамнезу у жінок з безпліддям і невдалими спробами ДРТ і він показав що, ризик розвитку репродуктивних невдач визначається: достовірно високою частотою позаматкової вагітності; запальних захворювань придатків матки; інфекцій, що передаються статевим шляхом, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту; всіх видів хірургічних втручань на органах малого тазу та черевної порожнини (лапароскопії у 59,8%, лапаротомії – у 62,2%, при цьому у кожної п'ятої жінки – 25,4% операції виконані повторно. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності та завершується резюме.

Четвертий розділ продемонстрував, що при хронічному ендометриті є високий рівень дисбіотичних змін, що поєднується з високими показниками

обміненія умовно-патогенною флорою, превалювання умовно-патогенної мікрофлори з вираженими персистентними характеристиками та реалізацією в бактеріальний вагіноз, кольпіт та ендочервіцит. Автором доведено, що мікробіотиопи цервікального каналу та ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризуються переважанням облігатно-анаеробних мікроорганізмів у вигляді асоціацій з вірусною інфекцією, значно частіше, більш ніж в 2 рази, виявились в ендочервіксі в порівнянні з ендометрієм.

Дисертантка показала, що за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ був правомірний в 85,7% пацієток II групи та у 85,1% пацієток III групи. При візуалізації порожнини матки виявлено три варіанти макротипів: гіперпластичний, гіпопластичний, без ознак гіпер- і гіпоплазії. Специфічність методу склала 33,3%, чутливість – 91,1%, загальна точність методу – 89,4%.

Основним розділом роботи є п'ятий розділ, присвячений ефективності розробленої та впровадженої прегравідарна підготовка: в II групі частота настання вагітності 47,2% проти 34,5%; кількість новонароджених дітей склала 50,9% проти 36,3%; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: загроза переривання, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, прееклампсія; синдром затримки росту плода, у більшості спостережень народились доношені діти.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків.

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, дисертантка коротко виклала основні отримані результати, подала їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявила в процесі дослідження автор, та порівняння власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками цієї проблеми. Отже, на сторінках даного розділу, дисертантка веде заочну дискусію з іншими дослідниками, вміло полемізує, порівнюючи свої результати з раніше опублікованими даними.

Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано чітко, послідовно та зрозуміло, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Який препарат 17 β естрадіолу Ви використовували та який спосіб прийому?
2. Який існує маркер хронічного ендометриту?
3. Чи є когорта жінок, у яких ми можемо запідозрити хронічний ендометрит? Чи є якісь клінічні прояви ХЕ?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2019-2021 рр.), на XV Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини», 9-10.10.2020, м. Чернівці; науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», 8-9.04.2021, м. Тернопіль; XVI Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини», 28-29.05.2021, м. Київ; XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія:

актуальні та дискусійні питання», 21-22.10.2021, м. Київ; Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», 27-28.10.2022, м. Київ.

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

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником. Авторка самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Гайдук А.Д. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені авторкою самостійно.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, авторці належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорено та узагальнено наукові положення дисертації, оформлено висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної
добросовісності (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 Гайдук Анастасії Дмитрівни на тему «Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням

програм допоміжних репродуктивних технологій», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Гайдук А.Д. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, комплексне обстеження та прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій впроваджено у практичну роботу МЦ ТОВ «Ісіда – IVF».

Результати наукового дослідження, комплексного клініко-лабораторного обстеження та прегравідарної підготовки у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій, включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології № 1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Гайдук А.Д на тему «Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій», відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Гайдук Анастасії Дмитрівни на тему «Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій», 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 сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково

обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям в анамнезі, на тлі хронічного ендометриту, шляхом розробки та впровадження ефективної системи прегравідарних лікувально-діагностичних заходів.

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, дисертаційна робота Гайдук А.Д. «Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій» 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 автор Гайдук Анастасія Дмитрівна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник
наукового відділу малоінвазивної хірургії
ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини» ДУС
доктор медичних наук, ст. наук. співроб

О. О. Литвак



Литвак О.О.
ЗАСВІДЧУЮ
секретар
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
20__ р.