

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента доктора медичних наук, професора

Романенко Тамари Григорівни на дисертацію

Гринчук Оксани Богданівни

**«Відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними
неуточненими пухлинами яєчників» на здобуття 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 і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Жилка Надія Яківна.

Актуальність теми дисертаційного дослідження обумовлена тим, що проблема збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок є одним із ключових напрямів сучасної гінекології та репродуктології. Особливої уваги потребує група пацієнток із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників (ДНПЯ), які, за останньою класифікацією ВООЗ (2020), становлять до 16% усіх епітеліальних новоутворень. Попри морфологічну належність до доброякісних утворень, ці пухлини характеризуються ризиком рецидивів, проліферативної активності, компресійного впливу на суміжні структури малого таза, що істотно знижує репродуктивний потенціал.

За результатами багатоцентрових досліджень та рекомендаціями провідних міжнародних організацій, зокрема Європейського товариства гінекологічної онкології), принцип ведення таких пацієнток має ґрунтуватися на органозберігаючому підході, з обов'язковим урахуванням оваріального резерву. Хірургічні втручання, які не враховують персоналізовані ризики, можуть призводити до значного зниження рівня антимюллерова гормону, настання передчасної оваріальної недостатності та зменшення шансів на реалізацію репродуктивної функції, навіть за умови застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Відсутність уніфікованих клінічних протоколів щодо сучасного менеджменту лікуванням пацієнток репродуктивного віку із ДНПЯ, зокрема в умовах поєднаної патології істотно ускладнює методологію відновлення фертильності. Клінічна невизначеність, варіативність морфологічних характеристик, нестача довгострокових досліджень з акцентом на віддалені наслідки для фертильності, а також відсутність персоналізованого алгоритму клінічного ведення пацієнток із ДНПЯ для відновлення їх фертильності вказують на необхідність системного наукового дослідження.

1. Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій, сформульованих в роботі, їх достовірність. У процесі виконання дослідження було опрацьовано значний обсяг інформаційних джерел, що надало можливість за допомогою застосування бібліосемантичного методу провести поглиблений аналіз сучасного стану проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із ДНПЯ. Складовими аналізу стали: огляд загальнотеоретичних досліджень доброякісних неуточнених пухлин яєчників; фізіологічний вплив доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію; патогенез доброякісних неуточнених пухлин яєчників як причина втрати фертильності; методи лікування доброякісних пухлин яєчників та збереження репродуктивного здоров'я жінок із доброякісними пухлинами яєчників за сучасними підходами і використанні ефективних практик.

У науковій роботі системно-аналітичний підхід використовувався на всіх етапах дослідження для забезпечення глибокого кількісного та якісного аналізу проблем, пов'язаних із проблемами відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку із ДНПЯ. На його основі побудовано Алгоритм клінічного ведення жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників з урахуванням збереження фертильності.

Біостатистичні методи дозволили провести глибокий аналіз отриманих даних. Дисертанткою самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено структуровану програму, яка включала п'ять послідовних етапів з визначенням відповідних методів і обсягів дослідження. Авторкою самостійно здійснено вибір адекватних методів дослідження, розрахунок вибіркової сукупності, збір і аналіз первинної медичної документації. Залежно від типу проведеного лікування, рівня репродуктивного ризику за шкалою SRR-Score та застосованої тактики, пацієнтки були стратифіковані на три групи, з них основною була група жінок, яким було проведено комплексне органозберігаюче лікування з персоналізованим реабілітаційним супроводом. Усі пацієнтки цієї групи мали $SRR-Score \geq 10$, що свідчило про середній або високий ризик втрати оваріального резерву. Лікування базувалося на принципах інноваційного хірургічного втручання і було спрямовано не лише на безпечне видалення новоутворення, а й на збереження або відновлення репродуктивної функції. Органозберігаюче лапароскопічне хірургічне втручання як золотий стандарт для більшості доброякісних пухлин у відповідності до переваг цієї тактики скеровано на мінімальну травматизацію тканини яєчника, кращу збереженість оваріального резерву, швидше відновлення. Органозберігаюче втручання включає застосування атравматичних інструментів у ваваскулярній зоні, дисекцію з мінімальним ушкодженням здорової тканини, видалення капсули

повністю, без залишкових фрагментів (для профілактики рецидиву), максимально щадний гемостаз (біполярна коагуляція низької потужності, плазмовий коагулятор, фібриноутворюючі засоби) з уникненням тривалої коагуляції для профілактики пошкодження коркового шару і зниження оваріального резерву; реконструкцію яєчника – відновлення анатомічної форми шляхом накладання атравматичних швів або коагуляції по лінії розтину, забезпечення адекватного кровопостачання, видалення пухлини та екстракція її до ендобагу через троакар, щоб уникнути імплантації клітин у черевну порожнину.

Обробку результатів дослідження виконано з використанням ліцензійних програм: IBM SPSS Statistics v.27 (IBM, США), R v.4.3.1 (The R Foundation, Австрія), Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), що забезпечувало точність аналізу та відповідність сучасним вимогам біостатистики. Для описової статистики розраховували середнє (M), стандартне відхилення (SD), медіану (Me), квартилі (Q1, Q3), 95% довірчий інтервал (95% ДІ: або СІ англійською). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. При підтвердженні нормального розподілу порівняння двох незалежних вибірок здійснювали за t-критерієм Ст'юдента, трьох і більше груп – за дисперсійним аналізом (ANOVA). Якщо дані не відповідали нормальному розподілу, застосовували U-критерій Манна–Уїтні (для двох груп) або тест Краскела–Уолліса (для трьох і більше груп) із post-hoc аналізом Dunn's-test і корекцією Бонферроні. Для аналізу зв'язків між категоріальними змінними використовували χ^2 -критерій Пірсона або точний тест Фішера (при $n < 5$ у клітинках таблиць). Зв'язки між числовими показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу: коефіцієнт Спірмена (ρ) – для непараметричних даних, коефіцієнт Пірсона (r) – для даних із нормальним розподілом. Критичний рівень значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$; за потреби вказували $p < 0,01$ та $p < 0,001$ для підвищення точності. Для аналізу впливу кількох незалежних змінних на залежну використовували багатофакторний дисперсійний аналіз (MANOVA), що дозволяв досліджувати ефекти взаємодії факторів (наприклад, метод лікування $\times$ вік $\times$ тривалість захворювання). Для бінарних залежних змінних застосовували логістичну регресію для оцінки ймовірності настання вагітності залежно від клінічних і лабораторних параметрів. Результати наведені у вигляді середніх значень $\pm$ стандартної похибки, 95% довірчих інтервалів, p-значень із зазначенням використаних методів.

Застосування сучасних методів органозберігаючих хірургічних технологій надало можливість отримати позитивні результати: у пацієток з використанням органозберігаючої лапароскопії та превентивної терапії забезпечити менші втрати АМГ через 18 міс. В основній групі у порівнянні з групами із загальноприйнятим хірургічним лікуванням без додаткових індивідуалізованих

реабілітаційних заходів і консервативним лікуванням без хірургічного втручання (18,5; 42,3 і 56,7% відповідно), а також дозволило стабілізувати маркери гіпоксії й знизити рівень Ki-67 у біоптатах з $17,22 \pm 0,78\%$ до $10,62 \pm 0,59\%$, що сприяє відновленню фертильності.

Задіяний в роботі широкий спектр класичних методів дослідження, стандартні засоби статистичного опрацювання значного масиву клініко-статистичного матеріалу, вірно згрупованого і системно представленого, в своїй сукупності є запорукою достовірних висновків, положень та рекомендацій, які зроблені автором.

Такий підхід зумовив обґрунтовані положення **наукової новизни**, що чітко та змістовно сформульовані в дисертації. До основних слід віднести:

1) вивчено сучасні світові підходи щодо відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку із ДНПЯ;

2) встановлено прогностичну цінність біомаркерів VEGF, TNF- α , Ki-67, НОМА-IR у формуванні репродуктивного прогнозу після хірургічного лікування доброякісних пухлин яєчників;

3) доведено перевагу органозберігаючої лапароскопічної тактики у поєднанні із сучасними гемостатичними та гормональними методами у зниженні темпів втрати АМГ;

4) на основі поєднання клінічних, морфологічних, гормональних, імунних та метаболічних показників розроблено інтегральний стратифікаційний інструмент – SRR-Score, який дозволяє прогнозувати ризик зниження оваріального резерву та обрати індивідуалізовану тактику збереження фертильності;

5) SRR-Score є ефективним скринінговим інструментом для стратифікації пацієнток із ДНПЯ на групи ризику втрати фертильності та дозволяє індивідуалізувати клінічні рішення;

6) розроблений алгоритм ведення жінок із ДНПЯ для відновлення фертильності є сучасним інноваційним комплексним методом забезпечення жінок із ДНПЯ ефективним лікуванням, що базується на мультидисциплінарному та персоналізованому підходах, сприяє вирішенню проблеми як ДНПЯ зокрема, так і підвищення фертильності у цих жінок. Кінцевою метою є надання практичним лікарям інструменту для позитивного впливу на негативну демографічну ситуацію в Україні.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в доповненні теорії клінічної медицини в частині вчення про відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників.

Практичне значення. Отримані результати мають високий рівень практичної значущості для вітчизняної гінекології, репродуктивної медицини та хірургії органозбереження. Основні аспекти реалізації практичної цінності

дослідження включають: впровадження мультифакторного інструменту SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score). Вперше в практику акушерсько-гінекологічної допомоги інтегровано модель, яка дозволяє об'єктивно стратифікувати жінок за рівнем репродуктивного ризику на основі ключових біоклінічних параметрів. SRR-Score дає можливість обґрунтовано прогнозувати втрату оваріального резерву, рекомендує, за потреби, кріоконсервацію ооцитів, ембріонів або протективну терапію до оперативного втручання. Модель забезпечує високу клінічну ефективність: при $SRR \geq 14$ втрати АМГ перевищували 20% у понад 80% пацієток без превентивної терапії, що дозволяє приймати рішення про обсяг і терміни втручання на рівні доказової медицини.

Запропонований персоналізований тривірневий алгоритм клінічного ведення жінок із ДНПЯ з стратифікаційним, хірургічним та реабілітаційним блоками дозволяє максимально адаптувати лікування до клінічного стану пацієнтки, її репродуктивних планів. Алгоритм може бути інтегрований у стандартизовані клінічні маршрути пацієток в жіночих консультаціях, відділеннях оперативної гінекології та центрах ДРТ. Застосування гормонотерапії, контроль АМГ і КАФ у динаміці, нутриціологічна підтримка формують комплексну систему відновлення репродуктивного потенціалу.

На основі порівняльного морфологічного та імуногістохімічного аналізу ДНПЯ розроблено критерії прогнозу агресивності, проліферації та запального навантаження. Встановлено, що найвищий ризик втрати фертильності спостерігається при наявності ДПНЯ із високим Ki-67, VEGF, НОМА-IR, що вказує на необхідність раннього оперативного втручання або превентивне заморожування гамет. Результати патоморфологічного аналізу рекомендовано включити до стандарту післяопераційного аудиту для оцінки прогнозу рецидиву захворювання й подальшої тактики ведення.

Отримані результати використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Повнота представлення результатів у друкованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 2 статті у журналах, індексованих у базі даних SCOPUS, 3 статті у наукових фахових виданнях України категорії Б, 1 стаття одноосібна.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація є завершеною науковою роботою з типовою класичною структурою, яка узгоджується з вимогами МОН України. Дисертація викладена на 162 сторінках друкованого тексту, з них 133 сторінок основного, складається

із вступу, систематизованого аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який налічує 228 джерел кирилицею та латиною, додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 12 рисунками.

Перший розділ «Сучасний стан проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників» присвячений проведенню аналізу загальнотеоретичних досліджень ДНПЯ, їх патогенезу, фізіологічного впливу доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію, сучасних методів їх лікування, принципів збереження репродуктивного здоров'я жінок із доброякісними пухлинами яєчників.

Другий розділ «Матеріал та методи дослідження» містить об'єктивні переконливі дані, за якими можна стверджувати про достовірність висновків, положень та рекомендацій, що стали результатом узагальнення клініко-статистичного матеріалу. В наведеній програмі, яка складається із п'яти етапів, деталізуються засоби їх реалізації із уточненням виду, обсягу клініко-статистичного матеріалу та застосованих методів дослідження. Їх перелік підтверджує сучасний підхід та здатність забезпечення вирішення поставлених завдань.

У третьому розділі «Клініко-репродуктивна характеристика жінок репродуктивного віку з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників» автором проведено аналіз репродуктивного здоров'я обстежених жінок. Встановлено, що на безпліддя страждали 90,4% жінок загальної вибірки, з чітким переважанням у групах хірургічного втручання (100% у групах 1 і 2 проти 70,0% у групі контролю, $p < 0,001$). Первинне безпліддя виявлено у 64,3% випадків. Частка пацієток з тривалістю безпліддя понад два роки становила 56,7%, без значущих міжгрупових розбіжностей ($p > 0,05$). Тубооваріальні інфекції діагностовані в 51,7%, з переважанням у групі 1 (53,3%), післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення реєструвались у 35,8% вибірки. Онкомаркери: СА-125 був підвищений у всіх групах (група 1 – 41,2 МО/мл; $p = 0,44$); HE-4 не перевищував 70 пмоль/л у жодної пацієнтки; ROMA-індекс залишався низьким: $< 5\%$ у всіх групах ($p = 0,47$), що підтверджує доброякісний характер утворень. Оваріальний резерв: кількість антральних фолікулів (КАФ): загальна КАФ була найвищою у контрольній групі – 11 фолікулів ($p < 0,001$); у групі 1 – 10, у групі 2 – 10. АМГ: група 1 – 2,67 нг/мл; група 2 – 2,58 нг/мл; контроль – 3,03 нг/мл ($p = 0,037$). Ендометріюїдні кісти асоціювались з найнижчими показниками КАФ та АМГ, на відміну від дермоїдних і серозних утворень ($p < 0,05$).

У четвертому розділі «Морфофункціональна характеристика та клінічна оцінка лікувальної тактики при різних типах доброякісних неуточнених пухлин яєчників» наведені у порівняльні характеристики лікувальної тактики при різних типах доброякісних неуточнених пухлин яєчників. Встановлено, що морфофункціональні та молекулярні характеристики доброякісних неуточнених пухлин яєчників суттєво відрізняються між собою, що обумовлює різні клінічні наслідки та потребу в індивідуалізованій терапії. У динаміці спостереження тільки в основній групі (з ад'ювантною терапією) вдалося зберегти стабільний рівень АМГ (менші втрати через 18 міс. у порівнянні з групами 2 і 3 – 18,5; 42,3 і 56,7% відповідно). Це підтверджує клінічну ефективність персоналізованої стратегії ведення на основі патоморфологічної верифікації типу пухлини. Впровадження стратифікованого підходу на основі морфології, маркерів запалення, ангіогенезу та проліферації дозволяє підвищити ефективність лікування, зберегти фертильність і зменшити ризик рецидиву у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників.

У п'ятому розділі «Наукове обґрунтування запропонованого алгоритму клінічного ведення жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників з урахуванням збереження фертильності» дисертанткою у відповідь на те, що доброякісні неуточнені пухлини яєчників залишаються поширеною патологією, особливо у жінок репродуктивного віку, відсутність чіткої стратифікації, а також недооцінювання патофізіологічного впливу на оваріальний резерв, що нерідко призводить до прийняття субоптимальних тактичних рішень і зниження фертильного потенціалу пацієнток, запропоновано мультифакторну оцінку фертильності за допомогою застосування прогностичної шкали оцінки відновлення репродуктивної функції. SRR-Score використовується як інтегральний стратифікаційний інструмент щодо вибору оптимальної тактики клінічного менеджменту ймовірністю настання клінічної вагітності у жінок із ДНПЯ на основі ключових факторів: віку, типу пухлини, розміру утворення, оваріального резерву, типу оперативного втручання, гормонального, рівня АМГ, стану маткових труб, наявності рецидиву або супутніх патологій. Використання SRR-Score дозволяє на етапі первинної консультації сформулювати прогноз втрат оваріального резерву та ймовірності успішної вагітності. Менеджмент лікуванням жінок з ДНПЯ із включенням SRR-Score є ефективним засобом збереження репродуктивного потенціалу та обґрунтованого вибору лікувальної тактики. Із включенням SRR-Score є ефективний засіб збереження репродуктивного потенціалу та обґрунтованого вибору лікувальної тактики. На основі отриманих результатів дослідження розроблено Алгоритм ведення жінок з ДНПЯ для відновлення фертильності, який передбачає: ретельну діагностику (клініко-

лабораторну, молекулярну, морфологічну), органозберігаючу лапароскопічну операцію з мінімальним ушкодженням оваріальної тканини, можливість кріоконсервації для збереження фертильності, гормональну, антиоксидантну та метаболічну підтримку після операції, персоналізовану репродуктивну тактику – від природного зачаття до використання ДРТ.

Дисертація написана українською мовою, стилістичні помилки виправлено на етапі рецензування. В мене є два запитання для уточнення і підсилення вагомості роботи та розширення уявлення щодо певних її складових:

1. Уточніть, будь-ласка, які критерії включення Вами використані для формування дизайну дослідження?

2. Вами застосований сучасний спосіб використання індексу НОМА-IR для визначення прогнозу фертильності у пацієнток із пухлинами яєчників. Яким чином пов'язаний індекс НОМА-IR із прогнозом фертильності?

Зауважень на сьогодні немає.

Дисертація аспірантки Гринчук Оксани Богданівни «Відновлення репродуктивної функції у жінок із доброякісними неуточненими пухлинами яєчників» 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 Гринчук О. Б. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

професор кафедри акушерства

і гінекології НУОЗ України

імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук професор

Тамара РОМАНЕНКО



Handwritten signature of Tamara Romanenko over a blue rectangular stamp that reads 'МОН України' and 'НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ'.