

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента кандидата медичних наук, доцента Нецкар Ірини
Петрівни на дисертацію Вороніної Карини Ігорівни «Оптимізація
хірургічного лікування та реабілітація жінок репродуктивного віку
з ендометріозом» 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 зумовлена тим, що ендометріоз є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань, яке діагностується приблизно у 10% жінок репродуктивного віку. Це захворювання суттєво впливає не лише на фізичне здоров'я, а й на психоемоційний стан, соціальну активність і якість життя жінок. Дисертаційна робота спрямована на підвищення ефективності лікування жінок репродуктивного віку, хворих на ендометріоз, шляхом оптимізації хірургічної тактики методу видалення ендометріодних вогнищ без застосування термічних технологій, а також удосконалення реабілітаційних заходів із використанням сучасних клінічних підходів. Попри значний прогрес у світовій науковій спільноті, ендометріоз залишається захворюванням із серйозними діагностичними, клінічними та терапевтичними труднощами. Парадигма ведення ендометріоз-асоційованого безпліддя значною мірою визначається рівнем діагностичних можливостей.

1. Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій, сформульованих в роботі, їх достовірність.

У процесі виконання дослідження за допомогою застосування бібліосемантичного методу здійснено аналіз сучасної парадигми ведення ендометріоз-асоційованого безпліддя у світі та в Україні. Аспірантка проведеним аналізом ситуації із застосування інноваційних хірургічних технологій при лікуванні ендометріозу у жінок репродуктивного віку доводить, що в Україні у порівнянні з міжнародними даними сучасні хірургічні технології щодо збереження оваріального резерву у жінок, хворих на ендометріоз, не унормовані і не використовуються в ЗОЗ України.

Використовуючи на всіх етапах дослідження системний підхід та комплекс методів аналізу з метою глибинного дослідження проблем фертильності у жінок, які страждають на ендометріоз, отримано результати, які покладені в основу побудови Маршруту пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям у жінок репродуктивного віку, який може застосовуватись у

локальних ЗОЗ будь-якої форми власності, не порушуючи вимог існуючих нормативних документів.

Дисертантка самостійно визначила мету та завдання дослідження, розробила структуровану програму, що передбачала чотири послідовні етапи з чітким окресленням методів і обсягів виконання. Авторка самостійно обґрунтувала вибір адекватних методів, здійснила розрахунок вибіркової сукупності, збір та аналіз первинної медичної документації. Залежно від обраної лікувальної тактики пацієнток було рандомізовано на три групи: I група (n=40) — застосовано сучасні хірургічні технології, зокрема органозберігаючу лапароскопічну резекцію ендометріюїдних кіст яєчників. На ложе кісти накладали гемостатичну колагенову губку, змочену аутологічною PRP, для стимуляції репаративних процесів і збереження оваріального резерву; II група (n=40) — проведено класичну лапароскопічну резекцію ендометріюм із частковим видаленням оваріальної тканини; III група (n=40) — застосовано комбіновану терапію, що включала лапаротомічне втручання після медикаментозної супресії GnRH-антагоністами (три ін'єкції протягом 12 тижнів).

Медико-статистичний метод використано для аналізу основних показників дослідження, розрахунку вибірок, а також збору, обробки та перевірки достовірності статистичних даних, які стали основою оцінки ефективності запропонованих інновацій. Варіаційно-статистична обробка отриманих цифрових даних проводилася з використанням сучасних ліцензійних програмних продуктів: IBM SPSS Statistics v.27 (IBM Corp., USA), R v.4.3.1 (The R Foundation, Austria), Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., USA), що дозволило забезпечити високу точність розрахунків та відповідність сучасним міжнародним вимогам щодо статистичної обробки медичних даних. Для описової статистики обчислювали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), медіану (Me), нижній (Q1) та верхній (Q3) квартилі, 95% довірчий інтервал (95% CI). Перевірку нормальності розподілу даних виконували тестом Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу даних: для порівняння двох незалежних вибірок застосовували t-критерій Стюдента (двосторонній); для трьох і більше незалежних вибірок використовували дисперсійний аналіз (ANOVA — Analysis of Variance). У випадку відсутності нормального розподілу застосовували непараметричні тести: U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп), тест Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis test) — для трьох груп, із подальшим використанням Dunn's test для post-hoc аналізу з корекцією за Bonferroni. Для оцінки залежностей між категоріальними змінними застосовували χ^2 -критерій Пірсона або точний тест Фішера (при $n < 5$ у клітинках таблиць). Для оцінки зв'язків між числовими показниками використовували кореляційний аналіз: коефіцієнт

Спірмена (ρ) — для непараметричних даних, коефіцієнт Пірсона (r) — для параметричних даних. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$; за потреби зазначали рівні $p < 0,01$; $p < 0,001$ для підвищення строгості аналізу. Підхід до обробки багатофакторних моделей: для виявлення впливу кількох незалежних змінних на залежну змінну застосовували багатофакторний дисперсійний аналіз (MANOVA — Multivariate Analysis of Variance), що дозволяв оцінити ефекти взаємодії факторів (наприклад, метод лікування $\times$ вік $\times$ тривалість захворювання). У разі аналізу бінарних залежних змінних використовували логістичну регресію (binomial logistic regression) для оцінки ймовірності настання вагітності залежно від лікування, рівня АМГ, віку тощо. Усі статистичні методи відповідали рекомендаціям CONSORT (2022), STROBE (2022), ESHRE Guidelines for Statistical Analysis (2022), International Statistical Institute (ISI, 2021). Отримані результати подані у вигляді середніх значень $\pm$ стандартної похибки, 95% довірчих інтервалів і p -значень, із вказанням використаних методів порівняння.

Слід зазначити, що дисертанткою доведено як основний результат використання інноваційного підходу до лікування жінок з ендометріозом, що у групі I виявлені найменші коливання АМГ на 12% через 24 місяців у порівнянні з жінками груп II та III — на 46% та 43% відповідно свідчить про ефективне застосування оптимізованої хірургічної методики та сучасних перед- та післяопераційних лікувально-діагностичних стратегій.

Використання класичних методів дослідження, стандартні засоби статистичного опрацювання клініко-статистичного матеріалу дало можливість отримати достовірні висновки, що обумовило обґрунтовані положення **наукової новизни**:

вперше в Україні:

здійснено аналіз літературних джерел щодо вивчення сучасної парадигми ведення ендометріоз-асоційованого безпліддя;

- проведено комплексне порівняльне дослідження ефективності класичних методів хірургічного втручання та модифікованої лапароскопії із застосуванням PRP-гемостазу у жінок з ендометріодними кістами яєчників, що дало змогу кількісно оцінити вплив локального гемостатичного підходу на збереження оваріального резерву;

- визначено, що комбінована стратегія щодо щадного хірургічного втручання та PRP-терапія значно знижує рівень IL-6 (на 47,8%) і СА-125 (на 37,0%) протягом 12 місяців, що корелює з нижчою частотою рецидивів ендометріозу (10% проти 30%, $p < 0,05$) та вищим рівнем настання клінічної вагітності (63,3%);

- продемонстровано, що використання індивідуалізованих протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції, адаптованих до стадії ендометріозу та оваріального резерву, дозволяє оптимізувати гормональне навантаження: застосування протоколів з антагоністами у I–II стадіях та агоністами при більш тяжких формах сприяє ефективнішому використанню ФСГ і підвищенню частоти настання вагітності;

- показано, що PRP-гемостаз, у порівнянні зі стандартною коагуляцією, сприяє ангіогенезу без розвитку фіброзу, що підтверджується стабільнішими показниками АМГ (зниження лише на 12,0% за рік) при двобічних ендометріомах та у жінок з початково низькою кількістю антральних фолікулів;

- удосконалено стратифікацію клінічних груп пацієнток, які потребують ад'ювантної терапії на основі рівнів біомаркерів (АМГ, IL-6, СА-125), що дозволяє прогнозувати репродуктивні результати і персоналізувати репродуктивну тактику на етапі до- і післяопераційної терапії;

- запропоновано маршрут пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям щодо комплексного ведення, який включає етапне лікування: хірургічне втручання cold excision, локальний PRP-гемостаз, тривалу гормональну супресію, що забезпечує максимальну реалізацію репродуктивного потенціалу при мінімізації рецидивів.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в доповненні теорії клінічної медицини в частині вчення про менеджмент лікуванням ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

Практичне значення. Удосконалено та апробовано персоніфіковану стратегію хірургічного лікування ендометріозу яєчників, що поєднує методику щадного хірургічного методу за лапароскопічним підходом, локального застосування гемостатичної губки, змоченої тромбоцитарно збагаченою плазмою, а також застосування гормонопідтримувальної терапії у післяопераційному періоді з метою зниження ризику рецидиву. Така стратегія довела свою ефективність у клінічній практиці як fertility-sparing підхід, як лікувальну тактику, спрямовану на збереження репродуктивної функції / оваріального резерву жінки навіть у складних клінічних ситуаціях. Це мультидисциплінарна стратегія, яка включає: передопераційне планування з оцінкою оваріального резерву (АМГ, КАФ), органозберігаючі хірургічні методики, що мінімізують ушкодження яєчників, кріоконсервацію яйцеклітин/ембріонів у жінок із ризиком втрати фертильності, ад'ювантну терапію, спрямовану на профілактику рецидиву без пригнічення оваріальної функції, післяопераційний моніторинг репродуктивного потенціалу, своєчасне залучення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у разі зниження фертильності. Ця стратегія є ефективною для практичної системи охорони здоров'я.

Обґрунтовано доцільність використання PRP-гемостазу для профілактики фіброзних змін після енуклеації ендометріюїдної кісти, що дозволяє уникнути пошкодження фолікулярного апарату яєчника без використання коагуляції. Гідроенуклеація ендометріюїдних утворень також сприяла профілактиці пошкодження фолікулярного апарату яєчника і, таким чином, збереженню оваріального резерву для майбутніх вагітностей та профілактики рецидивів.

Слід відмітити, що аспірантка під час проведення дослідження доповідала на засіданнях кафедри і це дало можливість отримати результати використовувати у навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Повнота представлення результатів у друкованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові праці, з них 1 стаття у журналі, індексованому 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.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням із класичною структурою, що повністю відповідає вимогам МОН України. Вона викладена на 152 сторінках друкованого тексту (з яких основний зміст займає 123 сторінки) і включає вступ, аналітичний огляд сучасної парадигми ведення ендометріоз-асоційованого безпліддя, розділ «Матеріал і методи», три розділи власних досліджень, узагальнення та аналіз результатів, висновки і практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 235 позицій кирилицею та латиною. Матеріали роботи проілюстровано 17 таблицями та 3 рисунками.

Перший розділ — «Сучасна парадигма ведення ендометріоз-асоційованого безпліддя» — присвячений аналітичному огляду міжнародної та вітчизняної наукової літератури, що відображає сучасні стратегії та інноваційні підходи до лікування цього захворювання. Наведено найкращі світові практики, наголошено, що в Україні більшість із них поки що впроваджуються обмежено.

Другий розділ — «Матеріал і методи» — містить детальний опис дизайну дослідження та обґрунтування його достовірності. Подано програму, що складається з чотирьох послідовних етапів, для кожного з яких визначено мету, обсяг клініко-статистичного матеріалу та методи дослідження. Представлений методологічний підхід демонструє сучасність обраної стратегії та її адекватність поставленим науковим завданням.

Третій розділ — «Клінічна характеристика пацієнток з ендометріозом» — присвячений оцінці стану здоров'я жінок із різними формами ендометріозу. Встановлено, що первинне безпліддя спостерігалось у 53,3% випадків, що

узгоджується з даними міжнародних досліджень. Автором підкреслено, що тяжкі форми ендометріозу характеризуються складним патофізіологічним профілем: гормональною дисфункцією, зниженням оваріального резерву, судинною гіперфузією, високим ризиком рецидиву та системною коморбідністю. Це обґрунтовує необхідність індивідуалізованих мультидисциплінарних підходів із фокусом на збереження фертильності та прецизійний моніторинг васкуляризації яєчників і запальної відповіді.

Четвертий розділ — *«Лікування ендометріозу яєчників лапароскопічним методом за сучасними підходами»* — висвітлює ключові етапи інноваційного хірургічного втручання, спрямованого на мінімізацію ішемічного ушкодження яєчників і відновлення оваріального резерву. У пацієток I групи, яким виконано органозберігаючу лапароскопічну резекцію з використанням PRP, рівень АМГ знизився лише на 12% (з $3,3 \pm 0,5$ до $2,9 \pm 0,4$ нг/мл за 24 місяці), що свідчить про ефективне збереження функціонального потенціалу фолікулярного апарату. У групі II відзначено суттєвіше зниження АМГ — на 46%, що пов'язано з видаленням частини оваріальної тканини. Аналогічну динаміку (43%) спостережено у групі III, де комбінована терапія поєднувала хірургічне втручання та медикаментозну супресію GnRH-антагоністами. Отримані дані підтверджують, що поєднання малоінвазивних методик із гестагенною терапією дозволяє зменшити потребу в ДРТ і сприяє довготривалому збереженню оваріальної функції.

П'ятий розділ — *«Оптимізація хірургічного лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя: інноваційний маршрут пацієнтки»* — містить запропонований маршрут включає послідовні етапи: діагностично-підготовчий (доопераційний), клінічне обстеження та верифікацію діагнозу, репродуктивне консультування, хірургічне втручання (органозберігаюча лапароскопічна резекція), післяопераційне відновлення, реабілітаційно-спостережний період, моніторинг оваріального резерву, розробку стратегії фертильності й вагітності та персоналізований прогноз із урахуванням групового поділу пацієток.

Під час рецензування дисертації виникло питання, що носить уточнюючий характер, що не зменшує вагомості роботи, а дозволяє розширити уявлення щодо певних її складових.

Питання:

1. Ваші результати дослідження є науковими, проте Ви їх використовуєте в практичній діяльності. Чи зустрічаєтесь Ви із супротивом адміністрації, оскільки в діючому клінічному протоколі «Ведення жінок з ендометріозом», ця методика не унормована?

Зауважень немає, вони були виправлені на етапі рецензування.

Дисертація аспірантки Вороніної Карини Ігорівни «Оптимізація хірургічного лікування та реабілітація жінок репродуктивного віку з ендометріозом» 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, Вороніна К.І. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

доцент кафедри акушерства і
гінекології НУОЗ України
імені П. Л. Шупика,
к.мед.н., доцент



Ірина НЕЦКАР

[Handwritten signatures and stamps]

МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Затверджено
12.01.2022
12.01.2022