

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента кандидата медичних наук, доцента Нецкар Ірини Петрівни 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. Проблема збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок лежить в площині не лише гінекологічної сфери, а й на рівні національному як складова кризової демографічної ситуації в Україні. Поширеність доброякісних неуточнених пухлин яєчників (до 16% усіх епітеліальних новоутворень) спонукають науковців до пошуку шляхів щодо удосконалення їх профілактики та лікування. Схильність ДНПЯ до рецидивів, проліферативної активності, компресійного впливу на суміжні структури малого таза знижує репродуктивний потенціал таких жінок.

За рекомендаціями провідних міжнародних організацій 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.

Відсутність персоналізованого алгоритму клінічного ведення пацієнток з 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. Застосуванням бібліосемантичного методу автором досить вдало здійснено аналіз та вивчення кращих міжнародних практик щодо збереження Фертильності у жінок з ДНПЯ за наступними напрямками: 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. За отриманими результатами побудовано дизайн дослідження, який включав 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, а також самостійно сформульовано

мету та завдання дослідження, розроблено структуровану програму, Залежно від типу проведеного лікування, рівня репродуктивного ризику за шкалою SRR-Score та застосованої тактики, пацієнтки були стратифіковані на три групи, з них 1 група (основна, $n=60$) – жінки, яким було проведено комплексне органозберігаюче лікування з персоналізованим реабілітаційним супроводом. Усі пацієнтки цієї групи мали SRR-Score ≥ 10 , що свідчило про середній або високий ризик втрати оваріального резерву. Лікування включало органозберігаюче хірургічне втручання з мінімальною травматизацією тканини яєчника, що сприяло збереженню оваріального резерву.

Обробку результатів дослідження виконували 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), кватилі (Q1, Q3), 95% довірчий інтервал (95% ДІ: або СІ англійською). Результати наведені у вигляді середніх значень $\pm$ стандартної похибки, 95% довірчих інтервалів, р-значень із зазначенням використаних методів.

Застосування сучасних методів органозберігаючих хірургічних технологій дало можливість отримати позитивні результати: у пацієнток з органозберігаючою лапароскопією та превентивною терапією забезпечило менші втрати АМГ через 18 міс. у 1 групі у порівнянні з групами 2 (хірургічне лікування проводилося за загальноприйнятими методиками без додаткових реабілітаційних заходів) і 3 (консервативне лікування без хірургічного втручання) — 18,5; 42,3 і 56,7% відповідно, що свідчить про ефективність інтегрованого лікування у збереженні оваріального потенціалу.

Авторкою обґрунтовані положення **наукової новизни**, до яких слід віднести: вивчено сучасні світові підходи щодо відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку з ДПНЯ; доведено перевагу органозберігаючої лапароскопічної тактики у поєднанні з сучасними гемостатичними та гормональними методами у зниженні темпів втрати атимюллерова гормону; розроблено інтегральний стратифікаційний інструмент – SRR-Score, який дозволяє прогнозувати ризик зниження оваріального резерву та обирати індивідуалізовану тактику збереження фертильності, він є ефективним скринінговим інструментом для стратифікації пацієнток із ДПНЯ на групи ризику втрати фертильності та дозволяє індивідуалізувати клінічні рішення; запропоновано удосконалений алгоритм ведення жінок з доброякісними неуточненими пухлинами яєчників для відновлення фертильності, який базується на мультидисциплінарному та персоналізованому підходах, сприяє як вирішенню проблеми ДСПЯ зокрема, так і збереженню фертильності цих жінок.

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

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 трирівневий алгоритм клінічного ведення жінок з ДНПЯ з стратифікаційним, хірургічним та реабілітаційним блоками дозволяє максимально адаптувати лікування до клінічного стану пацієнтки, її репродуктивного плану. 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 ДНПЯ із високим Ki-67, VEGF, HOMA-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. 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 присвячений проведенню аналізу досліджень щодо проблеми доброякісних неуточнених пухлин яєчників; патогенезу доброякісних неуточнених пухлин яєчників; фізіологічного впливу доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію; сучасних методів лікування доброякісних пухлин яєчників.

У другому розділі наведено програму дослідження, яка складається із п'яти етапів: підготовчий, скринінгово-діагностичний, лікувально-інтервенційний реабілітаційно-моніторинговий та аналітико-прогностичний етапи. Обсяг клініко-статистичного матеріалу та застосованих методів дослідження підтверджує сучасний підхід та здатність забезпечення вирішення поставлених завдань.

У третьому розділі показано аналіз репродуктивного здоров'я. Встановлено, що на безпліддя страждали у 90,4% загальної вибірки, з чітким переважанням у групах хірургічного втручання (100% у групах 1 і 2 проти 70% у групі контролю, $p < 0,001$). Первинне безпліддя виявлено у 64,3% випадків. Частка пацієнток з тривалістю безпліддя понад два роки становила 56,7%. 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.

У четвертому розділі наведені 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, якого менші втрати через 18 міс. у жінок 1 групи у порівнянні з групами 2 і 3 АМГ (18,5; 42,3 і 56,7% відповідно). Частота настання клінічної вагітності в основній групі з персоналізованим підходом становила 47,2 проти 32,8% у групі порівняння ($p < 0,05$); частота рецидивів – 6,8 проти 14,5%, що доводить переваги стратифікованого репродуктивного менеджменту.

У п'ятому розділі дисертанткою запропоновано мультифакторну оцінку фертильності за допомогою застосування прогностичної шкали оцінки відновлення репродуктивної функції SRR-Score (Stratified Reproductive Risk Score) як інтегрального стратифікаційного інструменту щодо вибору оптимальної тактики клінічного менеджменту ймовірністю настання клінічної вагітності у жінок із ДНПЯ на основі ключових факторів: Використання SRR-Score дозволяє на етапі первинної консультації сформулювати прогноз втрат оваріального резерву та ймовірності успішної вагітності. На основі отриманих результатів дослідження розроблено Алгоритм ведення жінок з ДСПЯ 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 спонтанного зачаття до ДРТ.

Дисертація написана літературною українською мовою, стилістичні помилки виправлені на етапі рецензування, зауважень немає.

В мене є питання для уточнення та підсилення позитивності дослідження.

Питання:

1. Дуже цікавою є мультифакторна оцінка фертильності за допомогою застосування прогностичної шкали оцінки відновлення репродуктивної функції SRR-Score. Наведіть, за якими факторами здійснюється ця оцінка?

Дисертація «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 Оксана Богданівна 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,
кандидат медичних наук, доцент



Ірина НЕЦКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Підпис: _____
Засвідчує: _____
Учений секретар: _____