

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук,

завідувача відділення медичних проблем планування сім'ї

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»

**Трохимович Ольги Віталіївни**

на дисертаційну роботу **Гафійчука Миколи Григоровича**

**«Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій»,**

подану до разової спеціалізованої вченої ради

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

Проблема невиношування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій є однією з найбільш значущих у сучасному акушерстві, гінекології та репродуктивній медицині. Незважаючи на суттєвий розвиток ембріологічних, лабораторних і клінічних технологій, настання вагітності після програми ДРТ не завжди завершується народженням дитини. Саме тому вивчення факторів, які можуть порушувати імплантацію, ранню плацентацию та стабільність гестаційного процесу, має безперечну наукову і практичну актуальність.

Дисертаційна робота Гафійчука Миколи Григоровича присвячена профілактиці невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах ДРТ. Обрана тема є важливою, оскільки синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) традиційно сприймається переважно як гостре ускладнення контрольованої оваріальної стимуляції, проте його можливий вплив на ранню вагітність, ендометріально-хоріальну взаємодію та ризик репродуктивних втрат потребує глибшого наукового осмислення.

СГЯ є клінічним проявом надмірної оваріальної відповіді, однак його патофізіологія значно ширша, ніж лише збільшення яєчників або поява асцити.

У розвитку цього синдрому беруть участь судинно-ендотеліальні, гормональні, імунізапальні, гемодинамічні та метаболічні механізми. Саме їх поєднання може формувати несприятливе середовище для імплантації ембріона, повноцінної інвазії трофобласта, раннього ангиогенезу та формування плацентарного кровообігу.

Актуальність дисертаційної роботи полягає також у тому, що вона спрямована не лише на зменшення частоти синдрому гіперстимуляції яєчників як ускладнення програми ДРТ, а й на підвищення безпеки ранньої вагітності. Такий підхід відповідає сучасній концепції персоналізованої медицини, у якій головним завданням є не тільки досягнення вагітності, а й забезпечення її стабільного перебігу.

В умовах демографічних викликів, зростання частоти безпліддя, збільшення кількості пацієток, які потребують ДРТ, а також необхідності зменшення репродуктивних втрат, робота Гафійчука М. Г. є своєчасною, клінічно значущою та практично затребуваною.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до планової наукової тематики кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», № державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 роки.

Дослідження органічно пов'язане з науковим напрямом кафедри, оскільки стосується охорони репродуктивного здоров'я, профілактики гестаційних ускладнень, прегравідарної підготовки та удосконалення ведення жінок із високим репродуктивним ризиком.

#### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у розробленні та обґрунтуванні концепції, згідно з якою синдром гіперстимуляції яєчників у програмах ДРТ є не лише гострим ятрогенним ускладненням, а потенційним фактором ризику порушення імплантації, ранньої плацентації та невиношування вагітності.

Автором показано, що патогенетичне значення СГЯ у формуванні ранніх репродуктивних втрат може бути пов'язане з комплексом судинних, гормональних та імунзапальних змін. Зокрема, активація VEGF-залежного механізму підвищення судинної проникності, зростання прозапальних маркерів, порушення мікроциркуляції та гемоконцентрація створюють умови, які потенційно можуть порушувати ендометріальну рецептивність і ранню хоріальну інвазію.

Важливим науковим результатом є інтеграція молекулярних маркерів у модель прогнозування ризику. Дисертант доводить, що оцінка VEGF та IL-6 у поєднанні з клінічними, гормональними та ультразвуковими критеріями дозволяє глибше оцінити ризик клінічно значущого перебігу СГЯ та пов'язаних з ним репродуктивних втрат.

Новизна роботи також полягає у запропонованій персоналізованій системі профілактики, яка передбачає не окремі ізольовані лікувальні заходи, а послідовний алгоритм ведення пацієнтки. Цей алгоритм охоплює етап до стимуляції, період контрольованої оваріальної стимуляції, вибір тригера овуляції, післяпункційний період, прийняття рішення щодо ембріотрансферу та ранній постімплантаційний супровід.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у розширенні патогенетичного розуміння невиношування вагітності після програм ДРТ. У роботі обґрунтовано, що ранні репродуктивні втрати у пацієнток із високим ризиком СГЯ можуть бути пов'язані не лише з ембріональними факторами або загальновідомими акушерськими причинами, а й із порушеннями, сформованими внаслідок надмірної оваріальної відповіді та системної судинно-запальної реакції.

Практичне значення полягає у створенні алгоритму, який дозволяє клініцисту приймати рішення на основі комплексної оцінки пацієнтки. Запропонований підхід спрямований на зниження частоти тяжких і клінічно значущих форм СГЯ, покращення умов для імплантації, оптимізацію лютеїнової підтримки та зменшення частоти ранніх репродуктивних втрат.

Особливо важливо, що алгоритм має прикладну цінність для щоденної роботи лікаря-репродуктолога та акушера-гінеколога. Він може бути

використаний як основа для локального клінічного протоколу або маршруту пацієнтки високого ризику в центрах допоміжних репродуктивних технологій.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій**

Дисертаційне дослідження виконано на належному методологічному рівні. Поставлена мета відповідає актуальності теми, а завдання логічно відображають основні етапи її досягнення.

У дослідженні використано достатній клінічний матеріал — 120 жінок репродуктивного віку з високим ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників. Проведено комплексну оцінку клінічних, гормональних, ультразвукових, лабораторних, молекулярних та репродуктивних показників.

Використання статистичних методів, включно з аналізом кореляційних зв'язків і ROC-аналізом, дозволило автору не лише констатувати наявність відмінностей між групами, а й обґрунтувати прогностичну значущість окремих маркерів. Це є важливою перевагою роботи, оскільки дисертація має не лише описовий, а й прогностично-прикладний характер.

Достовірність результатів забезпечена коректним формуванням груп, відповідністю методів поставленим завданням, системністю статистичної обробки та узгодженістю отриманих висновків із результатами власного дослідження.

### **Оцінка змісту та завершеності дисертаційної роботи**

Дисертація має завершений характер і побудована відповідно до логіки клінічного наукового дослідження.

У вступі обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення.

Перший розділ присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо синдрому гіперстимуляції яєчників, невиношування вагітності, особливостей програм ДРТ, ролі судинних, гормональних, імунозапальних і метаболічних чинників у формуванні репродуктивних втрат. Автор демонструє достатній рівень володіння сучасною науковою інформацією та здатність виділяти дискусійні питання, які потребують подальшого дослідження.

У розділі матеріалів і методів наведено характеристику досліджуваного контингенту, критерії включення та виключення, методи обстеження, лабораторні й ультразвукові показники, а також принципи статистичної обробки результатів. Методичний блок є достатньо повним для відтворення логіки проведеного дослідження.

Розділи власних досліджень містять дані щодо клінічної характеристики пацієток, особливостей контрольованої оваріальної стимуляції, гормональних і молекулярних змін, частоти СГЯ, репродуктивних наслідків та ефективності персоналізованого алгоритму. Матеріал викладено послідовно, із належним статистичним обґрунтуванням.

Узагальнення результатів демонструє здатність здобувача до клінічного мислення та наукового аналізу. Автор не обмежується констатацією статистичних відмінностей, а пояснює їх з позиції патогенезу, клінічної доцільності та практичного застосування.

Висновки відповідають поставленим завданням, сформульовані чітко та відображають основні результати роботи. Практичні рекомендації мають прикладний характер і можуть бути використані у практичній медицині.

#### **Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Гафійчук Микола Григорович продемонстрував належний рівень володіння методологією наукової діяльності. Здобувачем опрацьовано сучасну літературу, визначено наукову проблему, сформовано дизайн дослідження, проведено клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію результатів і формулювання практичних рекомендацій.

Робота свідчить про сформованість у здобувача компетентностей, необхідних для самостійного проведення наукового дослідження, критичного аналізу клінічної інформації, побудови персоналізованого алгоритму ведення пацієток та обґрунтування практичних рішень у сфері акушерства, гінекології та репродуктивної медицини.

#### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

Під час аналізу дисертаційної роботи не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації. Наукові результати, що

виносяться на захист, є власним доробком здобувача. Використані джерела літератури процитовані коректно.

### **Апробація результатів дисертаційної роботи та повнота викладу основних наукових положень**

Основні положення дисертації апробовані на науково-практичних заходах, профільних конференціях і засіданнях кафедр. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові праці, які відображають основні положення дослідження.

Публікації охоплюють ключові напрями дисертації: профілактику невиношування вагітності у жінок із СГЯ, молекулярні маркери прогнозу тяжкості синдрому, імунно-гормональні та ультразвукові маркери, а також персоналізовану терапію у програмах ДРТ. Це свідчить про достатню повноту представлення результатів у науковій літературі.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Отримані результати можуть бути використані у практичній діяльності центрів репродуктивної медицини, жіночих консультацій, акушерсько-гінекологічних підрозділів, а також у клініках, які проводять програми ДРТ.

Доцільним є використання запропонованого алгоритму при веденні пацієнток із високим оваріальним резервом, синдромом полікістозних яєчників, попередньою надмірною відповіддю на стимуляцію, високим рівнем естрадіолу, підвищеним ризиком СГЯ або репродуктивних втрат.

Результати дисертації також можуть бути використані у навчальному процесі при підготовці лікарів-інтернів, аспірантів, клінічних ординаторів, лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів.

### **Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні, має логічну структуру, належне методичне забезпечення та практичну спрямованість. Принципових зауважень до змісту та оформлення немає.

Разом із тим у порядку наукової дискусії доцільно висловити такі побажання:

1. У роботі доцільно було б ширше представити можливості довгострокового спостереження за перебігом вагітності після застосування запропонованого алгоритму, зокрема щодо пізніх акушерських ускладнень.

2. У практичному алгоритмі варто було б деталізувати роль післяпункційного моніторингу не лише у контексті профілактики тяжкого СГЯ, а й у контексті прийняття рішення щодо подальшої акушерської тактики у ранні терміни вагітності.

Ці зауваження не мають принципового характеру, не знижують наукового рівня дисертації та можуть бути враховані автором у подальших наукових дослідженнях.

#### **Запитання для дискусії**

1. Які показники, окрім VEGF та IL-6, можуть бути перспективними для подальшого удосконалення прогнозування невиношування вагітності у пацієток із синдромом гіперстимуляції яєчників?

2. Яким чином запропонований алгоритм може бути адаптований для пацієток із повторними репродуктивними втратами в анамнезі та високим ризиком надмірної оваріальної відповіді?

#### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Гафійчука Миколи Григоровича «Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій», виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом доктора медичних наук, професора Горбунової Ольги Володимирівни, є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані результати, які мають суттєве теоретичне та практичне значення для сучасного акушерства, гінекології та репродуктивної медицини.

У дисертації вирішено актуальне науково-практичне завдання — підвищення ефективності профілактики невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій шляхом розроблення персоналізованого алгоритму прогнозування, профілактики та клінічного супроводу пацієток високого репродуктивного ризику.

За актуальністю, обсягом дослідження, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, достовірністю висновків і повнотою опублікування основних положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пунктів 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 №44 від 12 січня 2022 року, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року.

Автор дисертації, **Гафійчук Микола Григорович**, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

**Офіційний опонент:**

Завідувач відділення медичних  
проблем планування сім'ї  
ДУ «Всеукраїнський центр материнства  
та дитинства НАМН України  
доктор медичних наук»



**О.В. Трохимович**

Підпис д.мед.н. Трохимович О.В. засвідчую

Вчений секретар

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»

д.мед.н.

**О.О. Мірошников**