

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету Міщенко Валентини Павлівни на дисертаційну роботу Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.148, що створена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 88 від 30 травня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Тема дисертаційного дослідження Невгадовської П. М. на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» має високу ступінь актуальності у сучасній медицині, суспільстві у цілому. Адже, збереження здоров'я матері і дитини залишаються пріоритетними напрямками наукової і практичної медицини сьогодення.

Незважаючи на значні досягнення науки з питань профілактики гестаційних ускладнень і безпосередньо збереження вагітності, частота невиношування залишається високою і немає тенденції до зниження за роками в усіх країнах світу.

Висока оцінка ступеню актуальності теми дисертації «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» визначається як частотою зустрічальності патології, так і широким спектром причинних чинників, що складає певні труднощі визначення етіологічних

чинників, своєчасної етіотропної терапії в повсякденній роботі сімейних лікарів та акушерів-гінекологів, що має бути визначено на етапі передконцепційної підготовки до вагітності. Особливості клінічної симптоматики хронічного ендометриту включають перебіг з мало виразними симптомами, що ускладнює діагностику. Хибною є недооцінка клінічного значення наслідків хронічного ендометриту для організму вагітної, плода та клінічного перебігу гестаційних процесів. Хронічні інфекційні процеси перебігають з порушенням гормонального гомеостазу, наявністю гіповітамінозу, дисбіозу, психоневрологічних розладів тощо. Вказані захворювання набули особливої актуальності під час пандемії ковідної інфекції та постковідних періодів, повномасштабної війни в Україні.

Наукове дослідження щодо діагностики та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом є своєчасним. Надзвичайно важливим є персоніфікований підбір профілактичних і терапевтичних заходів.

В основу наукового дослідження Невгадовської Павліни Миколаївни було поставлено мету оптимізації комплексу діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом для зниження перинатальних втрат.

За результатами виконаного дисертаційного дослідження, вперше створені персоніфіковані діагностичні, профілактичні, лікувальні алгоритми звичного невиношування з урахуванням етіопатогенетичної ролі хронічного ендометриту.

Актуальність та практичне значення теми невиношування, звичного невиношування вагітності має підтвердження і в висвітлених останніми роками зведених рекомендаціях ESHRE, 2022 року «Звичне невиношування вагітності», практичній Настанові RCOG №17, 2023 року (Настанова Королівського Коледжу Акушерів і Гінекологів Великобританії «Повторний викидень»).

Враховуючи вище наведене, можна зазначити, що дисертаційне дослідження Невгадовської Павліни Миколаївни є важливим і своєчасним для сучасної медицини та сприяє зниженню частоти, тяжкості акушерсько-перинатальних ускладнень у жінок, обтяжених хронічним ендометритом.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Робота в цілому являє собою завершене наукове дослідження, присвячене діагностиці та лікуванню звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом.

Дисертація, а також опубліковані наукові праці автора, виконані на високому науковому рівні та базуються на достатньому обсязі клінічних спостережень, необхідних для вирішення поставлених завдань. Автором підготовлено та опубліковано 4 наукових статті, які відповідають всім встановленим вимогам. Зокрема, дві з них опубліковані у виданнях, що індексуються в міжнародній наукометричній базі Scopus. Результати дослідження були оприлюднені на 4 науково-практичних конференціях.

У наукових публікаціях здобувача в повному обсязі представлено результати дисертаційного дослідження, сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Отримані результати мають належну наукову обґрунтованість, підтверджену результатами статистичного аналізу. Основні методи дослідження ґрунтуються на глибокому аналізі значного масиву наукової літератури, включаючи авторитетні праці з тематики дослідження, опубліковані у рецензованих фахових виданнях. Висновки логічно впливають із результатів дослідження та підтверджують достовірність отриманих даних.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Новизна дисертаційного дослідження полягає у розширенні наукових даних щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнток репродуктивного віку з ранніми втратами вагітності в анамнезі на фоні хронічного ендометриту. Комплексно досліджено діагностичні критерії

хронічного ендометриту, включаючи ультразвукові характеристики, дані гістологічного та ІГХ аналізу ендометрію на виявлення CD-138 та цикліну Е. ІГХ виявлення цикліну Е підвищує якість діагностики ХЕ та являється додатковим критерієм проліферативних властивостей ендометрію. Виявлена пряма кореляція між рівнями плазмоцитів і цикліну Е, що вказує на функціональний взаємозв'язок між запаленням і порушенням біотрансформації ендометрію.

Проаналізовано вплив препаратів мікронізованого прогестерону на рівень ядерного цикліну Е. Встановлено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки призводить до зниження експресії або відсутності ядерного цикліну Е у 71,43% (50 при $n=70$) досліджуваних жінок з ХЕ. Удосконалено лікувальні алгоритми звичного невиношування з урахуванням етіопатогенетичної ролі хронічного ендометриту та оцінено їх ефективність. З'ясовано, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону починаючи з етапу прегравідарної підготовки знижує ризик репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ на 35%. Порівняно з групою жінок без репродуктивних втрат в анамнезі та ХЕ, ризик знижено майже вдвічі ($RR \sim 0,48$).

Дисертація побудована за традиційною схемою, містить усі необхідні розділи, виконана на сучасному науково-методичному рівні. Наукові положення, які сформульовані у дисертації, достовірні та підтверджені результатами достатньої кількості проведених досліджень з використанням комплексу сучасних методів діагностики, а також з глибоким аналізом результатів.

Для реалізації поставленої мети здобувачкою були визначено 5 практично орієнтованих завдань, які передбачали досягнення сформульованої мети.

Аналізуючи ступінь розв'язання поставлених завдань, необхідно відзначити, що як отримані дисертанткою конкретні результати досліджень, так і основні положення і висновки дисертації, ґрунтуються на результатах дослідження, характеризуються вагомою науковою новизною

Результати дисертаційного дослідження висвітлені в 4 наукових статтях, з них 2 опубліковані у виданнях, що індексуються в міжнародній наукометричній

базі Scopus, 2 статті – в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України категорії «В». Результати дослідження були оприлюднені на 4 науково-практичних конференціях, зокрема на: «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»: матеріали Міжнародного конгресу, м. Вінниця, Україна, 6-7 травня 2021 р.; «The main prospects for the development of science in modern life»: матеріали XXXVI міжнародної науково-практичної конференції, м. Варшава, Польща, 13 – 16 вересня 2022 р.; «New trends and unsolved issues in medicine: матеріали VI науково-практичної конференції, м. Берлін, Німеччина, 13 – 16 лютого 2024 р, «Old and new technologies of learning development in modern conditions» : матеріали VI науково-практичної конференції, м. Берлін, Німеччина, 13-16 лютого 2024 р.

В публікаціях, що видані у співавторстві, матеріали та основні ідеї належать дисертантці.

4. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ТА ВІДПОВІДНІСТЬ ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Концепція наукового дослідження є логічною, послідовною і добре спланованою. Автор дисертації кваліфіковано формулює сутність роботи, логічно визначає мету та завдання, об'єкти і методи дослідження.

Дослідження проведені з використанням сучасних та високоінформативних лабораторних, апаратних методів обстеження, які найбільш повно відповідають вирішенню поставлених задач.

Матеріали та методики дослідження, статистична обробка отриманих результатів обстеження, лікування жінок, положень дисертації за результатами наукової роботи, складають підґрунтя вірогідності стверджень і висновків, які не викликають жодних сумнівів. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами роботи автора.

Поставлені завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і є логічним поясненням отриманих результатів.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ ТА ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням.

Здійснений науково-інформаційний пошук, розроблений логічно обґрунтований дизайн дослідження, чітко окреслена мета та завдання вказують на високий рівень проведеного наукового дослідження.

Об'єм дисертаційного матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про достовірність отриманих результатів та обґрунтовує наукові положення, висновки. Результати дослідження містять розроблений алгоритм діагностики хронічного ендометриту та розроблену профілактичну прегравідарну і терапевтичну схему.

Доцільність та достовірність наукових положень підтверджуються отриманими результатами проведеного аналізу соціального, сімейного, соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізу клінічного перебігу вагітності.

Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження (проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо), так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи. На основі вищевикладеного вважаю, що автор оволодів методологією наукової діяльності в обсязі, достатньому для присудження ступеня доктора філософії.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних

критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818, строки виконання 2015-2019рр.) та «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (номер держреєстрації. 0121109714, строки виконання 2020-2024рр.).

Результати дисертації Невгадовської П. М. «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» вказують на теоретичне обґрунтування і удосконалення клінічного вирішення актуальної наукової задачі щодо підвищення ефективності профілактики та терапії звичного невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом.

Комплексний аналіз апаратних (ультразвукових), лабораторних (гістологічних результатів біопсії ендометрія, ІГХ) досліджень сприяє більш ранній та достовірній діагностиці хронічного ендометриту.

Розроблені лікувально-діагностичні алгоритми сприяють більш ефективному лікуванню звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом.

В дисертаційному дослідженні подано аналіз клініко-анамнестичних даних жінок, обтяжених звичним невиношуванням, який вказує на провідну роль хронічного ендометриту серед етіологічних чинників репродуктивних втрат. Серед основних етапів діагностики виділено ультрасонографічне дослідження органів малого тазу, патоморфологічний аналіз тканин біопсії ендометрія імуногістохімічний аналіз. Запропонована розроблена терапія включає фолієву кислоту в дозі 800 мкг і препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Ефективність терапії зростала понад у 2 разів.

Результати дисертаційної роботи мають широке запровадження в практику лікувальних закладів.

7. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертація викладена на 154 сторінках машинописного тексту за традиційною схемою, методично правильно оформлена згідно до сучасних вимог українською мовою. Дисертація складається з анотації українською і англійською мовами, списку публікацій здобувача за темою дисертації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, клінічної характеристики хворих, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних 139 літературних джерел, із яких 29 кирилицею, 110 — латиницею. Дисертація містить 17 таблиці, 23 рисунки.

У вступі дисертації автором обґрунтовано вибір теми наукового дослідження, її актуальність, мета і завдання, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Означена мета дослідження, об'єкт дослідження, предмет, завдання дослідження, методи дослідження, наукова новизна, практична цінність дослідження. Окреслено особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Представлені матеріали апробації результатів дисертації. Автор навів список власних публікацій за темою дисертації.

У Розділі 1 «Місце звичного невиношування вагітності в сучасній структурі акушерсько-гінекологічної патології (огляд літератури)» автор представила сучасні погляди науковців на поширеність невиношування вагітності, фактори які сприяють виникненню цієї патології. Розкрито етіологічні чинники і патогенетичні механізми виникнення звичного невиношування вагітності. Представлені статистичні дані частоти та патогенетичні механізми виникнення цієї патології в залежності від етіологічного чинника. Особливу увагу надано ролі інфекцій в етіології невиношування вагітності.

Окремим підрозділом розкрито сучасне розуміння ролі хронічного ендометриту у розвитку звичного невиношування вагітності. Наведені

статистичні дані з питань репродуктивних втрат у жінок за наявності цієї патології. Ретельно висвітлено питання методів діагностики.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з п'яти підрозділів і має гарний дизайн досліджень, який відповідає меті та задачам дисертації. Ретельно описані клінічні та лабораторні, інструментальні, апаратні методи дослідження. Представлено методики пайпель-біопсії ендометрія, ендоскопічного дослідження органів малого тазу, гістологічного дослідження зразків ендометрія та імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія з визначенням синдекану -1 (CD-138), ядерного цикліну E.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням багатовимірних методів статистичного аналізу.

Розділ 3 «Клінічна характеристика жінок досліджуваних груп». У розділі ретельно описано репродуктивний анамнез, представлено аналіз анамнестичних даних та менструальної функції обстежуваних жінок. За результатами дослідження, обстежувані жінки були у віці найвищої репродуктивної активності. Жінки, обтяжені хронічним ендометритом мали порушення менструального циклу, супутні гінекологічні гіперпластичні процеси. Серед соматичної патології провідне місце мали ендокринологічні порушення. У жінок основної групи було достовірно більше внутрішньоматкових втручань, ускладнень під час пологів.

У розділі 4 «Діагностичні критерії хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношуванням вагітності» висвітлено «Ехографічну оцінку у жінок досліджуваних груп», подано чітку верифікацію хронічного ендометриту, а саме, неоднорідність структури ендометрія, гіперпластичні процеси, атрофія, невідповідність товщини ендометрія фазі циклу, розширення порожнини матки тощо. Морфологічні характеристики біоптатів включали лімфолейкоцитарну інфільтрацію, фіброз строми, децидуальну трансформацію ендометрія під час лютеїнової фази тощо. Найбільш достовірним підтвердженням хронічного ендометриту є імуногістохімічний аналіз синдекану-1 (CD-138), дослідження ядерного цикліну E в біоптатах.

У розділ 5 «Патогенетичне обґрунтування профілактико-лікувальних заходів при звичному невиношуванні вагітності асоційованому з хронічним ендометритом» описано профілактику та лікування звичного невиношування вагітності на фоні хронічного ендометриту. Подано аналіз ефективності профілактично-лікувальних заходів у жінок із звичним невиношуванням вагітності на фоні хронічного ендометриту. Детальний порівняльний аналіз перебігу всього гестаційного періоду, в тому числі етап розродження, наявність чи відсутність післяпологових ускладнень дозволили зробити висновок, що своєчасне і обґрунтоване застосування мікронізованого прогестерону ще на етапі до вагітності статистично достовірно сприяє кращим терапевтичним результатам.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представляє творчий підсумок з інтерпретацією одержаних результатів дисертаційного дослідження Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом». У розділі представлено обговорення отриманих результатів, проведено порівняння результатів з даними літературних джерел. Представлено основні підсумки роботи, узагальнення отриманих результатів. Автор, підсумовуючи отримані результати, переконливо доводить власну думку стосовно особливостей розробленого та запропонованого комплексного алгоритму діагностики, профілактики, терапії невиношування вагітності у жінок, обтяжених хронічним ендометритом. Із проведеного аналізу та узагальнення результатів дослідження грамотно сформульовані висновки та практичні рекомендації, які повністю відповідають поставленим меті і завданням.

За результатами дисертаційного дослідження, зроблено 5 узагальнюючих висновків та практичні рекомендації, які сформовані із одержаних результатів, науково обґрунтовані та повністю відображають основні етапи і глибину проведеного дослідження.

Матеріали дисертації повністю розкриті у наукових фахових виданнях.

Оформлення списку використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертаційних робіт.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Дисертаційне дослідження має значний практичний потенціал для галузі акушерства і гінекології, зокрема в аспекті профілактики та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом.

Результати дисертаційного дослідження Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» дають підстави рекомендувати розроблений діагностично - профілактично - терапевтичний алгоритм до практичного використання в медицині. Результати роботи можуть бути впроваджені у клінічну практику сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, у навчальних процесах медичних закладів.

9. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Структура та зміст дисертації Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» відповідає сучасним вимогам МОН України. Науковий матеріал викладено послідовно та грамотно, з інтерпретацією отриманих результатів. Основні положення відповідають принципам доказової медицини. Усі положення, висновки, практичні рекомендації доказово витікають із отриманих результатів дослідження.

Дисертація написана літературною українською мовою. Суттєвих зауважень щодо змісту, оформлення дисертації, які б могли вплинути на позитивне враження від рецензованої роботи немає.

В процесі рецензування роботи виникли декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілось би почути відповідь дисертантки:

1. Який препарат фолатів Ви використовували та яка схема прийому?
2. В чому принципова відмінність запропонованого Вами алгоритму прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі хронічного ендометриту в порівнянні з іншими лікувально-профілактичними схемами?

10. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

У дисертаційній роботі Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом», відсутні порушення академічної доброчесності. За результатами перевірки дисертаційної роботи за допомогою систем Strike Plagiarism, рівень оригінальності становить 83,38 %. Ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикавання даних не встановлено. Також не виявлено ознак порушення академічної доброчесності у наукових публікаціях дисертанта.

11. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом», яка виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора С. Б. Чечуги, подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство і гінекологія»), є закінченим науковим дослідженням, яке містить новий напрямок у вирішенні наукового завдання —

зниження частоти звичного невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій, співвідношенням окремих елементів і оформленням дисертація Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» повністю відповідає усім вимогам відповідно до Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «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 січня 2022 р. №44 зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №341 від 21 березня 2022 р., №502 від 19 травня 2023 р. та №507 від 3 травня 2024 р., а її авторка Невгадовська Павліна Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства та
гінекології ЗВО Одеського національного
медичного університету
доктор медичних наук, З. д. н. і т. України

Валентина Міщенко