

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**докторки медичних наук, професорки кафедри
акушерства і гінекології Національного університету
охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України**

Жилки Надії Яківни

**на дисертаційну роботу Ярмоли Ірини Михайлівни
«Клініко-мікробіологічна характеристика та особливості
гістероскопічного втручання у жінок з безпліддям і
внутрішньоматковою патологією»,**

**поданої до Разової Спеціалізованої вченої ради ДФ35.600.135, яка
створена згідно з наказом ректора ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького» №1307 від 01.05.2025
на підставі рішення ВР-4 від 30.04.2025 на здобуття ступеня доктора
філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 Охорона
здоров'я)**

Актуальність теми дисертаційної роботи

Безпліддя в Україні є надвичайною проблемою як на рівні сім'ї, так і на національному рівні, негативно впливаючи на сьогодні кризову ситуацію в країні. Матковий фактор є значимою причиною порушення фертильності, який пов'язаний зі структурними порушеннями або імплантаційною неспроможністю ендометрію. Золотим стандартом верифікації внутрішньоматкової патології є гістероскопічна оцінка стану порожнини матки у поєднанні з гістологічним та імуногістохімічним дослідженнями ендометрію. Водночас внутрішньоматкові втручання, зокрема гістерорезектоскопія, за даними світової літератури, пов'язані з ризиком ускладнень, частота яких коливається в значних межах – від 0,4 % до 8,0 %. Інфекційно-запальні ускладнення з усіх видів ускладнень зустрічаються найчастіше (0,6-2,5%) і продовжують залишатися однією з актуальних

проблем діагностичної та хірургічної гістероскопії. Саме зміни вагінальної мікробіоти є передумовами висхідної дисемінації мікроорганізмів та контамінації ендометрію під час інвазійних внутріматкових втручань. Все більша поширеність гістероскопічних втручань, як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, пов'язані з ризиком зростання частоти інфекційних ускладнень за ігнорування стану вагінальної мікробіоти. На даний час існують суперечливі погляди на взаємозв'язок дисбіотичних змін цервіко-вагінальної мікробіоти із запальними ускладненнями внутрішньоматкових втручань, недостатньо доказово обґрунтованих принципів підготовки до проведення гістероскопії з метою мінімізації ризику контамінації ендометрію мікрофлорою нижніх відділів генітального тракту.

Це визначає актуальність та своєчасність мети дослідження Ярмоли І.М., а саме покращити результати гістероскопічних втручань у жінок репродуктивного віку з безпліддям і внутрішньоматковою патологією шляхом розробки та впровадження диференційованих доінтервенційних діагностично-лікувальних заходів на основі комплексного вивчення вагінальної мікробіоти, особливостей гормонального та метаболічного гомеостазу пацієнток, ураховуючи ефективність малоінвазивних втручань (гістероскопія) для підвищення рівня фертильності жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Ярмоли І.М. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2024 рр.). Автор є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Обґрунтовано персоналізований підхід до менеджменту пацієнток з безпліддям маткового генезу на основі диференційованих доінтервенційних діагностичних та періопераційних профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх запальних ускладнень гістероскопії.

Доповнено існуючі наукові дані щодо стану вагінальної мікробіоти у жінок з безпліддям маткового генезу. Встановлено частоту і типи порушень вагінальної мікробіоти у пацієнток з матковими чинниками безпліддя: за критеріями Хей-Айсон і полімеразної ланцюгової реакції нормоценоз визначається відповідно у 15,3 % - 10,0 %, проміжний стан мікробіоти – у 17,3 % - 28,0 %, частота БВ становить 48,7 % - 40,7 %, аеробного вагініту – 8,0 % - 13,3 %. Доведено, що частота хибно-негативних і хибно-позитивних результатів бактеріоскопії порівняно з молекулярно-біологічним дослідженням мікробіоти піхви становить відповідно $8,0 \pm 3,8$ % і $5,8 \pm 1,4$ %, що в сукупності означає проведення зайвих лікувальних інтервенцій або відсутність необхідного лікування. Встановлено зв'язок стану мікробіоти піхви з інтенсивністю статевих стосунків: при частоті статевих актів більше 8 на тиждень відносний ризик розвитку дисбіотичних станів мікробіоти піхви складає 4,623 (95% ДІ 2,657 – 8,043, $p < 0,001$). Доведено, що частота запальних ускладнень гістероскопії з урахуванням мінімальних діагностичних критеріїв запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) складає 14,7 %, а відносний ризик розвитку ЗЗОМТ після гістероскопії за відсутності комплексного підходу до профілактики інфекційно-запальних ускладнень становить 4,368 (95% ДІ 1.7378 – 10.987).

Доведено, що аномальні маткові кровотечі, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз і ЗЗОМТ є значимими чинниками ризику хронічного ендометриту (ХЕ).

Встановлені особливості гормонального балансу пацієнток з матковим чинником безпліддя – різна спрямованість змін рівнів ФСГ, відносне зниження рівня ЛГ, гіпопрогестеронемія у II фазі менструального циклу, наявність транзиторної стресіндукованої гіперпролактинемії. Доведено, що

для пацієнток з безпліддям і гіперплазією ендометрію є характерним вищий рівень ФСГ порівняно з пацієнтками з ХЕ, а для ХЕ встановлено вірогідне зниження рівня ФСГ, естрадіолу та рівня ЛГ у сироватці крові. Встановлено, що послідовне використання методів достовірної верифікації маткового чинника безпліддя (гістероскопія, морфологічна та імуногістохімічна детекція CD138) дозволяє уточнити поширеність ХЕ: ХЕ без поєднання з іншою внутрішньоматковою патологією 45,3 %, поєднання ХЕ та гіперплазії ендометрію – 38,9 %, поєднання ХЕ з поліпами ендометрію – 36,0 %, що в загальному визначає поширеність хронічного ендометриту у жінок з безпліддям маткового генезу на рівні 62,0 %. Автором визначені три превалюючих морфотипи гістероскопічної картини ендометрію при ХЕ: змішаний тип (45,6 %), гіперпластичний тип (35,3 %); гіпопластичний тип (17,6 %). Доведено наявність прямого статистично значимого кореляційного зв'язку метаболічних порушень, запальних і дисбіотичних процесів піхви з D-статусом пацієнток, а відносний ризик розвитку ХЕ за дефіциту вітаміну D становить 2,380 (95% ДІ 1,437 – 3,940).

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати склали основу для обґрунтування персоналізованого підходу до менеджменту пацієнток з безпліддям маткового генезу на основі диференційованих доінтервенційних діагностичних та періопераційних профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх запальних ускладнень гістероскопії.

Ефективність комплексних періопераційних лікувально-профілактичних заходів у попередженні ранніх запальних ускладнень гістероскопії становила 98,7 % порівняно з 72,0 % в реальній клінічній практиці (проведення антибіотикопрофілактики без доопераційного відновлення стану вагінальної мікробіоти).

Запропоновані принципи доінтервенційної профілактики післяопераційних ускладнень, диференційовані лікувально-профілактичні заходи для покращання наслідків гістероскопічних втручань у жінок із

безпліддям і внутрішньоматковою патологією, результати дослідження впроваджено у роботу ряду закладів охорони здоров'я м. Львова.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України при підготовці здобувачів вищої освіти та використовуються в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (Висновок комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 3 від 17.02.2025).

Дисертаційна робота Ярмоли І.М. виконана на відповідному науково-методичному рівні, мета дослідження чітко сформульована, поставлені завдання відповідають меті. Основні напрямки дослідження базуються на аналізі сучасної наукової літератури. На першому етапі проведено ретроспективне когортне дослідження «випадок-контроль» шляхом аналізу медичної документації 500 жінок віком від 23 до 49 років, яким виконувались діагностичні та/або операційні гістероскопічні втручання. Проспективне дослідження (другий етап) проводилось із залученням 150 пацієнток з матковим чинником безпліддя і 30 здорових жінок. Пацієнтки були рандомізовані сліпим методом на дві клінічні групи по 75 жінок залежно від запланованого доінтервенційного методу ведення – на основі розроблених діагностично-лікувальних заходів або ведення в умовах реальної клінічної практики, на третьому етапі проведено обґрунтування, впровадження й

оцінка ефективності удосконаленого диференційованого діагностично-лікувального алгоритму.

Сформульовані в дисертації наукові положення, висновки і практичні рекомендації отримані з використанням сучасних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів, що дозволяє вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними.

Оцінка змісту, загальна характеристика дисертаційної роботи, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел містить 273 посилання, з них 56 – кирилицею, 217 – латиницею і займає 33 сторінки. Робота ілюстрована 29 таблицями і 17 рисунками.

У анотаціях дисертації українською та англійською мовами наведено основні результати дослідження, вказано їх наукову новизну та практичне значення. Сукупність ключових слів відображає тематику дослідження.

У вступі обґрунтовано актуальність проблеми, сформульовано мету і завдання дослідження, окреслено об'єкт і предмет дисертаційного дослідження, висвітлено новизну і практичну значимість роботи, а також наведено інформацію про апробацію і публікації матеріалів дослідження та окреслено структуру дисертації.

Перший розділ, що складається з 5 підрозділів, представляє проведений дисертантом аналіз сучасного стану взаємозв'язку внутрішньоматкової патології і фертильності, стану мікробіоти піхви у жінок з безпліддям маткового генезу, її зв'язку з ускладненнями гістероскопічних втручань та шляхів покращення результатів гістероскопії. Більшість опрацьованих наукових джерел є англomовними, аналіз обґрунтовує доцільність та

актуальність проведеного дослідження.

Розділ матеріали та методи дослідження представляє методологію та дизайн дослідження, склад основних досліджуваних груп жінок, критерії включення та виключення пацієнток у дослідження, представлено методи дослідження.

У розділі 3 наведено проведений аналіз менеджменту гістероскопічних втручань у жінок репродуктивного віку в умовах існуючої клінічної практики (ретроспективне дослідження), представлено клініко-анамнестичні, ультрасонографічні, метаболічні та гормональні характеристики пацієнток проспективної когорти з безпліддям та внутрішньоматковою патологією

Розділ 4 містить аналіз гістероскопічної, морфологічної та імуногістохімічної верифікації внутрішньоматкової патології у обстежених жінок з безпліддям.

У 5-му розділі авторкою представлений детальний аналіз стану вагінальної мікробіоти жінок з матковим чинником безпліддя, які готуються до проведення гістероскопічного втручання.

У шостому розділ дисертантка наводить обґрунтування й оцінку ефективності удосконалених діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для покращання наслідків гістероскопічних втручань у жінок із безпліддям маткового генезу. За даними автора, ефективність комплексних періопераційних лікувально-профілактичних заходів у попередженні ранніх запальних ускладнень гістероскопії становить 98,7 % порівняно з 72,0 % в реальній клінічній практиці, а проведення комплексних періопераційних лікувально-профілактичних заходів, порівняно з реальною клінічною практикою, покращує ефективність лікування ХЕ (93,3 % проти 81,3 %), зменшує ризик розвитку хронічного тазового болю (98,7 % проти 94,7 %), вторинної дисменореї (100 % проти 94,7 %), порушень менструального циклу (94,7 % проти 86,7 %), підвищує шанси на зачаття природним шляхом (17,3 % проти 8,0 %) і досягнення клінічної вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (49,3 % проти 21,3 %).

У ролі Аналіз і узагальнення результатів дослідження автор узагальнює отримані результати дослідження, проводить порівняльний аналіз власних результатів з результатами існуючих досліджень.

Висновки відповідають завданням дослідження, чітко сформульовані, обґрунтовані, відображають отримані автором результати.

Практичні рекомендації є обґрунтованими, відповідають за змістом проведеним дослідженням.

Список використаних джерел оформлений у відповідності до діючих вимог оформлення дисертаційних робіт.

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

Для виконання завдань дисертаційного дослідження дисертантом були застосовані сучасні репрезентативні методи дослідження, адекватні методи статистичного аналізу. Достовірність отриманих даних та сформованих положень базуються на достатньому клінічному матеріалі, використанні сучасних репрезентативних інформативних методів дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Науковий, теоретичний рівень і практична значимість отриманих результатів свідчать про достатній рівень оволодіння здобувачем методології наукової роботи.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу рукопису дисертаційної роботи Ярмоли Ірини Михайлівни «Клініко-мікробіологічна характеристика та особливості гістероскопічного втручання у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією» не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації чи фабрикації. За даними комісії з виявлення і запобігання плагіату ЛНМУ імені Данила Галицького (довідка № 110/2025 від 08.04. 2025) при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації

не виявлено академічного плагіату, оригінальність тексту дисертаційної роботи складає в середньому 95,40 %

Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць: 4 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, з них 3 статті у виданнях, що індексуються у Scopus, 3 тез у матеріалах міжнародних конгресів.

Основні наукові положення та результати проведених досліджень доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементція міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 13-14 листопада 2020); IV Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 16-18 квітня 2021); міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 3-4 березня 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (Тернопіль, 18-19 листопада 2022); 20 світовому конгресі з гінекологічної ендокринології (Флоренція, Італія, 11-14 травня 2022); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я в Україні» (Дніпро, 29-30 червня 2023); 32-му щорічному конгресі ESGE (Брюсель, Бельгія, 1-4.10.2023); The GYNITALY 24 congress (Салерно, Італія 28-31 травня 2024); науково-практичній конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» (Чернівці, 21-22 березня 2025 року); VIII Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 2-3 квітня 2025); 9-й Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 3-4 квітня 2025);

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Отримані результати дослідження доцільно використовувати в широкій клінічній практиці в закладах охорони здоров'я, які займаються відновленням репродуктивної функції подружніх пар. Матеріали дисертації слід використовувати в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології, за матеріалами дослідження бажано підготувати методичні рекомендації.

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення.

Дисертаційна робота Ярмоли Ірини Михайлівни «Клініко-мікробіологічна характеристика та особливості гістероскопічного втручання у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією» виконана на сучасному методологічному рівні, дослідження проведені з використанням сучасних інформативних методик, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Зауважень щодо інтерпретації автором основних положень, оформлення дисертації немає.

В тексті дисертації зустрічаються окремі технічні помилки, невдалі звороти, орфографічні та стилістичні помилки. Зазначені зауваження не носять принципового характеру, не знижують цінності дисертаційної роботи та не впливають на загальне позитивне враження від дисертації.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні питання:

1. Які на Вашу думку основні ехографічні показники можуть вказувати на розвиток поліпів ендометрія?
2. Які морфологічні показники вказують на розвиток рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку?

ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Ярмоли Ірини Михайлівни «Клініко-мікробіологічна характеристика та особливості гістероскопічного

втручання у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією», яка виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом д.мед.н., професора Шурняка Сергія Олександровича є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обгрунтовані дані, які мають суттєве теоретичне і практичне значення та в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасної гінекології, а саме – покращення результатів гістероскопічних втручань у жінок репродуктивного віку з безпліддям і внутрішньоматковою патологією шляхом впровадження диференційованих доінтервенційних діагностично-лікувальних заходів для профілактики запальних ускладнень.

За актуальністю, обсягом дослідження, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів дисертаційна робота Ярмоли Ірини Михайлівни «Клініко-мікробіологічна характеристика та особливості гістероскопічного втручання у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією» повністю відповідає вимогам п.п. 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», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р., Постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19 травня 2023 р. та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 р., а її авторка, Ярмола І.М. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

Професорка кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України, д. мед. н., професорка

Жилка Надія Яківна



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]