

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Заслуженого діяча науки та техніки України, професора кафедри акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Хміля Стефана Володимировича 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 до наказу ректора ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» №1307- від 01.05.2025 року 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 є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності, що має велике значення в глобальному масштабі. В Україні, в умовах демографічного спаду та суттєвого зменшення рівня народжуваності, ця проблема набуває ще більшої актуальності. Серед основних чинників, що впливають на зниження фертильності, значне місце посідає матковий фактор, пов'язаний зі змінами структури матки або порушеннями імплантації ендометрію.

Згідно з результатами великого систематичного огляду, який охоплює 188 досліджень, близько 16,7 % випадків зниження фертильності зумовлені саме матковими причинами. Гістероскопія, як метод візуалізації стану порожнини матки, є ключовим діагностичним інструментом, що дозволяє виявити внутрішньоматкову патологію, зокрема поліпи, синехії, хронічний ендометрит, та визначити подальшу тактику лікування.

Разом з тим, навіть попри значну цінність методу, ризик розвитку ускладнень після гістероскопічного втручання залишається, які, за даними літератури,

виникають у 0,4–8 % випадків. Найбільш поширеним на даний момент заходів щодо профілактики інфекційно-запальних ускладнень, є періопераційне введення антибіотиків. Водночас, за даними літератури, даний захід не знижує частоту хронічних запальних процесів статевих органів, однак сприяє поширеності антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Тому мета дослідження Ярмоли І.М. – покращити наслідки 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 є без сумніву актуальною.

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.

Авторкою розширені 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. Показано, що частота хибно-негативних і хибно-позитивних результатів

бактеріоскопії порівняно з молекулярно-біологічним дослідженням становить відповідно $8,0 \pm 3,8 \%$ і $5,8 \pm 1,4 \%$, що обґрунтовує необхідність використання вірогідних методів визначення стану вагінальної мікробіоти в менеджменті пацієток з безпліддям.

Важливим є встановлений зв'язок розвитку дисбіозу мікробіоти піхви з інтенсивністю статевого життя, а саме, що при частоті статевих актів більше 8-ми на тиждень без використання бар'єрної контрацепції, відносний ризик складає 4,623 (95% ДІ 2,657 – 8,043). Дисертанткою з урахуванням мінімальних діагностичних критеріїв запальних захворювань органів малого тазу встановлено частоту запальних ускладнень гістероскопії на рівні 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).

Уточнено дані щодо поширеності дефіциту вітаміну D у пацієток з безпліддям і внутрішньоматковою патологією, доведено наявність прямого статистично значимого кореляційного зв'язку D-статусу жінок з розвитком метаболічних порушень, запальних і дисбіотичних процесів піхви.

Встановлені особливості гормонального балансу пацієток з матковим чинником безпліддя – різна спрямованість змін рівнів ФСГ, відносне зниження рівня ЛГ, гіпопрогестеронемія у II фазу МЦ, наявність транзиторної стрес-індукованої гіперпролактинемії. Доведено, що для пацієток з безпліддям і гіперплазією ендометрію характерний вищий рівень ФСГ порівняно з пацієнтками з хронічним ендометритом. Доведено, що аномальні маткові кровотечі, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз і ЗЗОМТ є значимими чинниками ризику ХЕ.

Доведено, що для пацієток з хронічним ендометритом притаманне вірогідне зниження рівня ФСГ, естрадіолу та рівня ЛГ у сироватці крові.

Встановлено, що відносний ризик розвитку хронічного ендометриту, за наявності гормональних порушень (гіпоестрогенії, гіпопрогестеронемії) та пов'язаних з ними дисбіозів піхви складає 4,791 (95% ДІ 2,686 - 8,547).

Дисертанткою доведено, що саме одночасне використання гістероскопії, морфологічної та імуногістохімічної детекції CD138 дозволяє достовірно верифікувати матковий чинник безпліддя. Встановлено, що хронічний ендометрит без поєднання з іншою внутрішньоматковою патологією виявляється у 45,3 % випадків, поєднання ХЕ та гіперплазії ендометрію – у 38,9 %, поєднання ХЕ з поліпами ендометрію – 36,0 %, що назагал визначає поширеність хронічного ендометриту у жінок з безпліддям маткового генезу на рівні 62,0 %. Автором визначені три морфотипи гістероскопічної картини ендометрію при ХЕ: змішаний тип (45,6 %), гіперпластичний тип (35,3 %); гіпопластичний тип (17,6 %).

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження ранніх й відтермінованих ускладнень гістероскопії. Результати дослідження слугують теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією.

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 впроваджено у роботу ряду закладів охорони здоров'я м. Львова, використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України .

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

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі забезпечено достатньою кількістю спостережень: обстежено 150 жінок репродуктивного віку з безпліддям, які після ультразвукового дослідження були скеровані для проведення гістероскопії для підтвердження або виключення маткового генезу безпліддя. Контрольну групу склали 30 умовно здорових жінок з безпліддям чоловічого генезу.

Методи дослідження, що використовувались автором, сучасні, доцільні та відповідають поставленій меті і задачам - анкетні, клінічні, ультрасонографічні, ендоскопічні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, імуногістохімічні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, морфологічні, математико-статистичні.

Результати досліджень вдало ілюстровані за допомогою рисунків і таблиць. Достатній обсяг клінічного матеріалу, об'єм і якість наукових досліджень, а також об'єктивність представлених результатів, які підлягли статистичній обробці, визначають високу ступінь достовірності основних наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій.

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 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 3 від 17 лютого 2025).

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 вступі обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, дані щодо апробації результатів дисертації.

Огляд літератури (1 розділ) представляє аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури щодо питань безпліддя, пов'язаного з внутрішньоматковою патологією, оцінки ефективності та наслідків гістероскопічних втручань, чинників ризику та попередження ускладнень гістероскопії. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років, розділ містить заключне резюме, що підкреслює актуальність обраної теми та обґрунтовує напрямок проведення власних досліджень.

У другому розділі автором детально викладено матеріали, методи та методики досліджень. Дизайн дослідження сучасний, розподіл пацієнток на клінічні групи проведено правильно, методи, використані у дослідженні, сучасні і відповідають завданням роботи. В розділі детально представлено принципи

ведення пацієнток сформованих клінічних груп досліджуваної когорти.

У розділі 3 представлені дані ретроспективного дослідження, яке засвідчило недостатню увагу до вивчення стану мікробіоти піхви на етапі підготовки до гістероскопії та, відповідно, відсутність санаційних заходів до проведення внутрішньоматкових втручань. Результати ретроспективного дослідження стали обґрунтуванням до проведення проспективного дослідження з акцентом на стані вагінальної мікробіоти, її зв'язку з перебігом раннього і пізнього постгістероскопічного періоду. У наступних підрозділах 3 розділу наведені клініко-анамнестичні, ультрасонографічні, метаболічні та гормональні характеристики пацієнток проспективної когорти з безпліддям та внутрішньоматковою патологією.

Розділ 4 представляє гістероскопічну, морфологічну та імуногістохімічну верифікацію внутрішньоматкової патології у обстежених жінок з безпліддям.

Розділ 5 містить детальний аналіз стану вагінальної мікробіоти жінок з матковим чинником безпліддя, які готуються до проведення гістероскопічного втручання; зв'язку стану мікробіоти піхви з інтенсивністю статевого життя.

У шостому розділі дисертантка наводить обґрунтування й оцінку ефективності удосконалених діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, аналіз ефективності менеджменту пацієнток з матковими чинниками безпліддя для покращання наслідків гістероскопічних втручань. 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, зменшує ризик розвитку хронічного тазового болю, вторинної дисменореї, порушень менструального циклу (94,7 % проти 86,7 %), підвищує шанси на зачаття природним шляхом (17,3 % проти 8,0 %) і досягнення клінічної вагітності внаслідок ДРТ (49,3 % проти 21,3 %).

У розділі Аналіз і узагальнення результатів дослідження автор узагальнює

отримані результати дослідження, проводить порівняльний аналіз власних результатів з результатами існуючих досліджень.

Висновки відповідають завданням дослідження, логічно сформульовані, відображають отримані автором результати. Практичні рекомендації обґрунтовані проведеними дослідженнями, реальні для використання в клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений у відповідності до вимог.

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

Під час 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 достатній кількості вітчизняних і зарубіжних конференції та конгресів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дослідження, які представлені в дисертації та наукових публікаціях автора, можуть бути рекомендовані для широкого використання у практичній діяльності закладів охорони здоров'я акушерсько-гінекологічного спрямування на різних рівнях надання медичної допомоги, а також у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів. Для більш широкого клінічного використання отриманих результатів автору доцільно підготувати галузевий інформаційний лист.

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення.

При вивченні дисертаційної роботи і наукових робіт дисертантки принципових зауважень не було. В тексті дисертаційної роботи зустрічаються невеликі стилістичні помилки. Зазначені зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

У порядку наукової дискусії вважаю за необхідно поставити авторці наступні питання:

1. Які особливості вагінальної мікробіоти слід враховувати при підготовці пацієнток з безпліддям до проведення гістероскопії?
2. На Вашу думку, які особливості гістероскопічної картини визначають

діагностичні помилки верифікації хронічного ендометриту за поєднання з іншими матковими чинниками безпліддя?

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 Шурпяка Сергія Олександровича, є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані дані, які мають суттєве теоретичне і практичне значення та в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасної гінекології, а саме – покращення наслідків гістероскопічних втручань у жінок репродуктивного віку з безпліддям маткового генезу 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., з урахуванням наукової та

професійної зрілості, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

**Заслужений діяч науки і техніки України,
професор кафедри акушерства та гінекології №1
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор**



Хміль С. В.

