

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора,
професора кафедри репродуктивної та пренатальної медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Ждановича Олексія Ігоровича

на дисертаційну роботу **Дінь Тхі Суан Ні «Лікування та профілактика
аномальних маткових кровотеч після перенесеної нової коронавірусної
інфекції (COVID-19)»**, яка подана до спеціалізованої вченої ради
ДФ 41.600.059 Одеського національного медичного університету МОЗ
України для захисту на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія»)

1. Актуальність обраної теми дисертації

Дисертаційна робота присвячена вивченню актуальної міждисциплінарної проблеми сучасної медицини – впливу перенесеного COVID-19 на менструальне, репродуктивне, психоемоційне та сексуальне здоров'я жінок репродуктивного віку, розробці методики їх постковідної реабілітації.

Дослідження щодо впливу COVID-19 на жіноче репродуктивне здоров'я ще тривають, але вже отримані дані вказують на можливі негативні наслідки. Жінки, які перенесли COVID-19, повідомляють про зміни в менструальному циклі, такі як нерегулярність, зміни тривалості та інтенсивності кровотечі, а також посилення дисменореї та передменструального синдрому. Багато дослідників наголошують на психосоматичні порушення після перенесеного COVID-19, а негативний вплив таких порушень на жіночу репродуктивну сферу також відомий.

Водночас питання лікування та профілактики постковідних аномальних маткових кровотеч залишаються дискусійними, а стандартизовані алгоритми реабілітації відсутні. Саме тому дослідження, спрямоване на комплексне вивчення патогенетичних механізмів цих порушень і розробку безпечної реабілітаційної методики, є надзвичайно актуальним і соціально значущим.

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

Робота є фрагментом науково-дослідних тем кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, затверджених МОЗУ: «Вдосконалення методу профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (2018-2022 рр., № державної реєстрації 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Здобувачка є співвиконавицею цих НДР.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи є беззаперечною. Авторкою:

- уточнено структуру аномальних маткових кровотеч неорганічного генезу після перенесеного COVID-19;
- уперше встановлено, що у жінок активного репродуктивного віку після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19 формуються нейроендокринні зміни мають адаптаційно-дезадаптаційний характер і відіграють ключову роль у патогенезі постковідних порушень менструального здоров'я;
- уперше показано, що перенесений середньотяжкий та тяжкий COVID-19 у жінок активного репродуктивного віку супроводжується підвищенням рівнів психологічного та сприйнятого стресу, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вираженістю психологічного стресу та порушеннями регулярності, тривалості й об'єму менструальної крововтрати;
- уперше визначено, що перенесений середньотяжкий та тяжкий COVID-19 у жінок активного репродуктивного віку супроводжується змінами сексуальної функції, що підтверджено зниженням сумарного індексу жіночої сексуальної функції за рахунок доменів збудження, оргазму та сексуального задоволення на тлі підвищення сексуального бажання і частоти статевих контактів. Доведено зв'язок вираженості сексуальної дисфункції з рівнем психологічного та сприйнятого стресу.
- Представлено нову комплексну методику постковідної реабілітації репродуктивного здоров'я.

4. Теоретичне значення роботи.

Дисертаційна робота має суттєве теоретичне значення для сучасної гінекології, репродуктивної медицини та медицини відновлення. Отримані результати поглиблюють і розширюють наукові уявлення про патогенетичні механізми розвитку порушень менструального здоров'я у жінок активного репродуктивного віку після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19.

У роботі вперше сформульована цілісна нейроендокринна концепція розвитку аномальних маткових кровотеч після перенесеної коронавірусної інфекції. Доведено роль психологічного та сприйнятого стресу як ключового модифікуючого чинника, що впливає на регуляцію менструальної функції.

Авторкою уточнено клінічну структуру постковідних аномальних маткових кровотеч, визначено їх зв'язок із субклінічними змінами гормонального профілю та психоемоційного стану, що доповнює існуючі наукові уявлення про стрес-індуковані порушення репродуктивної системи. Отримані дані розширюють уявлення про механізми адаптації жіночого організму до тяжких інфекційних захворювань і їх віддалених наслідків.

Теоретичну новизну представляють дані щодо змін репродуктивних планів та сексуальної поведінки жінок після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19.

Важливим теоретичним внеском є обґрунтування патогенетичної моделі постковідних порушень менструального здоров'я, яка інтегрує нейроендокринні, психоемоційні та поведінкові компоненти. Запропонована модель може слугувати методологічною основою для подальших наукових

досліджень, спрямованих на вивчення впливу інфекційних і стресових чинників на репродуктивне здоров'я жінок.

Таким чином, дисертаційна робота має значну теоретичну цінність, оскільки не лише узагальнює та систематизує наявні наукові дані, але й формує нові концептуальні підходи до розуміння патогенезу постковідних порушень менструального здоров'я, що є важливим для подальшого розвитку гінекологічної науки.

5. Практичне значення роботи

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у можливості широкого використання запропонованої методики реабілітації в амбулаторній та стаціонарній практиці. Отримані результати мають важливе значення для лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів і фахівців із медичної реабілітації. Впровадження результатів дослідження у клінічну практику та навчальний процес підтверджує їх високу прикладну цінність.

6. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Основні наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є науково обґрунтованими та достовірними, що зокрема забезпечено коректним застосуванням сучасних методів біостатистичного аналізу. Автором використано адекватні методи описової та аналітичної статистики з урахуванням типу змінних, характеру розподілу даних та обсягу вибірок.

Обґрунтованість висновків підтверджується узгодженістю статистично значущих результатів, отриманих за допомогою різних методів аналізу, а також репрезентативністю вибірки та наявністю контрольної групи.

7. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Поставлене в дисертаційній роботі наукове завдання виконано у повному обсязі та на високому науково-методичному рівні. Здобувачці вдалося послідовно реалізувати всі етапи дослідження – від формування наукової гіпотези та обґрунтування актуальності теми до отримання нових науково обґрунтованих результатів і розробки практично орієнтованих рекомендацій.

Дисертантка продемонструвала глибоке оволодіння сучасною методологією наукових досліджень у галузі медицини. Дизайн дослідження є логічно вивіреним і відповідає поставленій меті та завданням. Чітко визначені об'єкт і предмет дослідження, коректно сформульовані критерії включення та виключення, а також сформовані репрезентативні та порівнювані клінічні групи, що забезпечило високу внутрішню валідність та відтворюваність отриманих результатів.

У роботі адекватно застосовано комплекс сучасних методів дослідження — клініко-анамнестичних, інструментальних, лабораторних, гормональних, психометричних, оцінки сексуальної функції та статистичних. Використання валідизованих шкал та стандартизованих методик свідчить про орієнтацію здобувачки на принципи доказової медицини та міжнародні наукові стандарти. Статистична обробка даних проведена коректно, із

застосуванням методів, адекватних типу та обсягу вибірок, що дозволило отримати достовірні та переконливі результати.

Особливої уваги заслуговує високий рівень аналітичного мислення дисертантки, здатність до критичного аналізу отриманих даних і їх інтерпретації у світлі сучасних наукових уявлень. Авторка продемонструвала вміння інтегрувати результати власних досліджень з даними вітчизняної та зарубіжної літератури, що дозволило сформулювати цілісну патогенетичну концепцію розвитку постковідних порушень менструального здоров'я.

Важливо підкреслити самостійність виконання дослідження, що проявляється у формуванні наукового задуму, розробці комплексної методики постковідної реабілітації, проведенні клінічної апробації та узагальненні отриманих результатів. Здобувачка володіє навичками планування, проведення та впровадження наукових досліджень, що відповідає вимогам до підготовки фахівців рівня доктора філософії.

8. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, її завершеності в цілому.

Обсяг дисертаційної роботи є достатнім для повного розкриття теми дослідження та відповідає чинним нормативним вимогам.

Дисертаційна робота відзначається логічною, послідовною та науково обґрунтованою структурою. Зміст дисертації повністю відповідає заявленій темі, меті та поставленим завданням дослідження. Усі розділи роботи взаємопов'язані, логічно доповнюють один одного та формують цілісне уявлення про проблему, що досліджується.

У вступі визначена актуальність обраного напрямку дослідження, сформульовано мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, висвітлено наукову новизну, практичне значення, впровадження отриманих результатів дослідження, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації, обсяг та структуру дисертацію.

Огляд літератури виконано на високому науковому рівні з ґрунтовним аналізом сучасних вітчизняних і зарубіжних джерел. Авторка критично оцінює наявні наукові дані, чітко окреслює дискусійні питання та наукові прогалини, що обґрунтовує доцільність проведення власного дослідження. Матеріали огляду літератури логічно пов'язані з подальшими розділами дисертації та слугують теоретичним підґрунтям для формування наукової гіпотези.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладено чітко, детально та коректно, що забезпечує можливість відтворення дослідження іншими науковцями. Опис вибірки, критерії включення та виключення, застосовані методики та статистичні підходи подано в повному обсязі та відповідно до сучасних вимог доказової медицини.

Результати власних досліджень представлені структуровано, з використанням достатньої кількості таблиць, рисунків і діаграм, які є інформативними, наочними та не перевантажують текст. Отримані дані подані з коректною статистичною обробкою та супроводжуються аргументованим аналізом і порівнянням із результатами інших досліджень.

У розділі 3 «Характеристика досліджуваних груп» приведені клініко-анамнестичні дані пацієнток досліджуваних груп до захворювання на COVID-19, продемонстрована їх однорідність, що дозволило проводити подальші порівняльні дослідження. На підставі виписок з медичної документації приведений розподіл тяжкості перенесеного COVID-19 у досліджуваних групах і терапія, яку отримували пацієнтки з середньотяжким та тяжким COVID-19 на етапі стаціонарного лікування. Оцінений вплив перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19 на менструальне здоров'я. Результати ультразвукової характеристики внутрішніх статевих органів у жінок з перенесеним середньотяжким та тяжким COVID-19 при зверненні до лікаря з АМК та жінками контрольної групи також свідчать за гомогенність досліджуваних груп і за відсутність органічних чинників порушень менструального здоров'я після перенесеної інфекції.

У розділі 4 «Гормональний профіль сироватки периферичної крові пацієнток з перенесеним середньотяжким та тяжким COVID-19» продемонстровано, що рівні гіпофізарних, наднирникових, яєчникових та тиреоїдних сироваткових гормонів у осіб через 3 міс після перенесеного COVID-19 в середньотяжкій та тяжкій формі більшості випадків знаходяться в межах референтної норми, але мають статистично вірогідні відхилення від аналогічних показників жінок здорового контролю, які не хворіли на COVID-19, і вказують на тенденцію до розвитку тимчасової гіпофізарної та яєчкової дисфункції, тиреоїдної недостатності та гіпокортицизму. Гіперпролактинемія відмічається у 33,33 % обстежених пацієнток з постковідними АМК через 3 міс після перенесеного захворювання, тоді як у 66,67 % жінок пролактин знаходився в межах референтної норми. Приведені дані стали у подальшому підґрунтям для проведення диференційованої терапії в залежності від рівня пролактину.

У розділі 5 «Вплив середньотяжкого та тяжкого COVID-19 на рівень психологічного стресу та рівень сприйняття стресу у жінок активного репродуктивного віку» показано, що психосоціальний стрес та стрес під час середньотяжкого та тяжкого COVID-19 пов'язані з підвищенням рівня психологічного стресу і рівня сприйняття стресу, що у жінок активного репродуктивного віку потенційно призводить до порушень менструального здоров'я. Встановлений зв'язок між рівнем психологічного стресу, рівнем сприйняття стресу та порушеннями менструального здоров'я, що підтверджує кореляцію між перенесеним COVID-19 та ризиком ендокринної дисрегуляції у перехворівших жінок.

У розділі 6 «Сексуальна функція жінок активного репродуктивного віку, які перенесли помірний або тяжкий COVID-19, що ускладнився порушеннями менструального здоров'я» проведено аналіз сексуальної поведінки осіб досліджуваних груп з приведенням сексуальної активності, бажання завагітніти та використання контрацепції. Дисертантка довела зниження сумарного індексу жіночої сексуальної функції FSFI після перенесеного COVID-19 порівняно з ретроспективною оцінкою до

захворювання за рахунок зменшення показників доменів збудження, частоти та/або інтенсивності досвіду оргазму, сексуального задоволення.

У розділі 7 «Ефективність застосування методики відновлення менструального здоров'я жінок з перенесеним середньотяжким та тяжким COVID-19» показано, що через 6 міс від початку проведеного лікування при використанні розробленої методи зареєстровано відсутність жінок з мізерними менструаціями, менша кількість жінок з надмірними, з рідкими менструаціями, з дисменореєю та ПМС. Отримані клінічні результати авторка пояснює більш швидким і ефективним відновленням функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниково-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, психоемоційного статусу та більш повноцінним відновленням сексуального життя з приведенням відповідних показників і порівнянням даних у основній групі, групі порівняння і контрольній групі.

Розділ 8 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» відзначається глибиною аналізу та високим рівнем наукової інтерпретації. Авторка демонструє здатність до узагальнення результатів, формування патогенетичних висновків і обґрунтування практичних рекомендацій.

Висновки є логічним завершенням дисертаційної роботи, чітко відповідають поставленим завданням і ґрунтуються на отриманих результатах. Практичні рекомендації мають прикладний характер, є зрозумілими, обґрунтованими та придатними для впровадження у клінічну практику.

Оформлення роботи загалом відповідає встановленим стандартам: текст викладено грамотною науковою мовою, термінологія використовується коректно, список використаних джерел є репрезентативним і оформлений відповідно до вимог.

9. Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, повною мірою відображені в опублікованих автором наукових працях. Публікації охоплюють усі ключові аспекти дослідження та репрезентують результати роботи на різних етапах її виконання – від обґрунтування актуальності проблеми до представлення та інтерпретації отриманих результатів і їх практичного застосування.

Матеріали дисертації опубліковані у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, а також у матеріалах науково-практичних конференцій різного рівня, що свідчить про апробацію результатів дослідження в науковій спільноті. У публікаціях повно та послідовно висвітлено питання порушень менструального здоров'я, змін гормонального профілю, психоемоційного стану, сексуальної функції жінок у постковідному періоді, а також результати застосування комплексної методики постковідної реабілітації.

Опубліковані роботи характеризуються науковою самостійністю автора, чіткою постановкою мети та завдань, коректним використанням

методів дослідження й адекватною статистичною обробкою результатів. Отримані у дисертації дані подано в публікаціях без суттєвих розбіжностей, у логічній послідовності та з дотриманням принципів наукової доброчесності.

10. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, отримані автором особисто або за його безпосередньої участі на всіх етапах виконання дисертаційної роботи. Авторка особисто здійснила планування дизайну дослідження, добір та клінічне обстеження пацієнток, формування основної, порівняльної та контрольної груп, збір клініко-анамнестичних даних, організацію та контроль виконання лабораторних, гормональних і психометричних досліджень. Здобувачка безпосередньо брала участь у проведенні ультразвукових досліджень, інтерпретації їх результатів та оцінці показників гормонального профілю. Особистий внесок автора полягає у проведенні психометричного обстеження (оцінка рівня психологічного та сприйнятого стресу, сексуальної функції), статистичній обробці отриманих даних, їх аналізі, узагальненні та інтерпретації з урахуванням сучасних наукових концепцій. Здобувачка самостійно розробила та патогенетично обґрунтувала комплексну методику постковідної реабілітації, здійснила клінічну апробацію запропонованого підходу та оцінила його ефективність.

Усі публікації за темою дисертації виконані за безпосередньої участі здобувачки; її особистий внесок у кожній роботі є визначальним і полягає у формуванні концепції дослідження, зборі та аналізі матеріалу, підготовці текстів статей та формулюванні висновків.

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час аналізу дисертаційної роботи та опублікованих за її тематикою наукових праць порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. У роботі дотримано вимог щодо коректного використання джерел, належного цитування та оформлення бібліографічних посилань. Запозичення з наукових джерел мають коректні посилання та не носять характеру плагіату.

Представлені в дисертації результати є оригінальними, отриманими автором особисто або за його безпосередньої участі, що підтверджується змістом роботи та публікаціями за темою дослідження. Таким чином, підстав вважати, що у дисертаційній роботі наявні порушення академічної доброчесності, немає.

12. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження доцільно широко впроваджувати у практичну діяльність закладів охорони здоров'я різних рівнів, зокрема в роботі лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, лікарів загальної практики, фахівців з медичної реабілітації та суміжних спеціальностей.

Запропоновану авторкою комплексну методику постковідної реабілітації жінок активного репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами рекомендовано застосовувати в амбулаторних умовах жіночих консультацій, у стаціонарних гінекологічних відділеннях та в центрах репродуктивної медицини як ефективний, патогенетично обґрунтований і безпечний підхід до лікування та профілактики порушень менструального здоров'я після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19.

Отримані результати можуть бути використані при розробці та вдосконаленні локальних клінічних протоколів, маршрутів пацієнток і алгоритмів ведення жінок у постковідному періоді, зокрема в частині оцінки гормонального статусу, психоемоційного стану, сексуальної функції та репродуктивних планів.

Матеріали дисертації доцільно впроваджувати в освітній процес закладів вищої медичної освіти та післядипломної підготовки лікарів під час викладання дисциплін «Акушерство і гінекологія», «Репродуктивна медицина», «Медична реабілітація», а також у системі безперервного професійного розвитку лікарів.

Крім того, результати дослідження можуть бути використані як наукове підґрунтя для подальших клінічних і експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення віддалених наслідків COVID-19 для репродуктивного здоров'я жінок, оптимізацію реабілітаційних програм і розробку персоналізованих підходів до лікування постковідних порушень.

13. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації та запитання до автора

Принципових зауважень до змісту дисертації у мене немає.

Під час ознайомлення з дисертаційним дослідженням у мене виникли наступні запитання до авторки:

1. За якими клінічними протоколами проводили діагностику і лікування аномальних кровотеч?
2. Що дала оцінка сексуальної функції для досягнення основної мети вашого дослідження?
3. Відмітьте ключові моменти запропонованого вами комплексу постковідної реабілітації для жінок активного репродуктивного віку, розкрийте його патогенетичну обумовленість?

14. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.
Дисертація Дінь Тхі Суан Ні за темою «Лікування та профілактика аномальних маткових кровотеч після перенесеної нової коронавірусної інфекції (COVID-19)» відповідає паспорту спеціальності 222 «Медицина», спеціалізації 14.01.01 - «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю разової спеціалізованої вченої ради.

15. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційне дослідження Дінь Тхі Суан Ні за темою «Лікування та профілактика анормальних маткових кровотеч після перенесеної нової коронавірусної інфекції (COVID-19)», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною висококваліфікованою науковою працею, що містить новітні наукові положення, які науково обґрунтовані отриманими результатами й розв'язують актуальне наукове завдання медицини – знизити кількість та тяжкість анормальних маткових кровотеч у жінок активного репродуктивного віку після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19 шляхом розробки комплексної методики постковідної реабілітації на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, показників гормонального профілю, рівня психологічного стресу і сприйняття стресу, сексуальної функції.

За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях представлене дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. № 40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а його авторка Дінь Тхі Суан Ні заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент

професор кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України,
д.мед.н., професор



Олексій ЖДАНОВИЧ

[Handwritten signature]