

ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора Бойчук Алли Володимирівни
на дисертацію Головчака Ігора Степановича
«Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному
університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність. Пандемія COVID-19 спричинила глобальні зміни в медицині, зокрема у сфері репродуктивного здоров'я. Зростає кількість наукових даних щодо потенційного впливу вірусу SARS-CoV-2 на фертильність як у жінок, так і у чоловіків. Вивчення цього питання є актуальним у контексті як гострої інфекції, так і віддалених наслідків (long-COVID).

При оцінці впливу вірусу SARS-CoV-2 на жіночу фертильність серед найважливіших завдань дослідників, які займаються цією проблематикою, є з'ясування механізмів ендотеліальної дисфункції та порушення кровообігу, що призводить до мікротромбозів та порушення рецептивності ендометрію. Проводяться вивчення змін у структурі яйників та ендометрію, які проявляються ановуляторними циклами та морфологічними змінами. Також цікавим є вивчення впливу вірусу SARS-CoV-2 на вісь «гіпоталамус-гіпофіз-яйники» та потенційний вплив на дисбаланс естрогену та прогестерону. Попередні дослідження показали, що у жінок, які перенесли COVID-19, частіше спостерігаються порушення менструального циклу, включно з аменореєю та олігоменореєю. Хронічне запалення та гіперактивація імунної системи, що характерні для long-COVID, можуть підвищувати ризик розвитку ендометріозу, погіршувати перебіг хронічного ендометриту та інших станів, які негативно впливають на репродуктивну функцію.

Тому хочу наголосити, що наукова робота Головчака Ігора Степановича, яка присвячена підвищенню ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID 19, шляхом розробки і впровадження

патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, є актуальною для сучасного акушерства, гінекології та репродуктології.

Виконана науково-дослідна робота є складовою частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового та післядипломної освіти робіт Івано-Франківського національного медичного університету «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269), де автор є виконавцем фрагменту дослідження.

На мій погляд, автор вдало сформулював мету дослідження, а серед поставлених задач можна виділити найбільш важливі: оцінити стан репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19; встановити нейро-ендокринні чинники порушень репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19; оцінити стан ендометрію у жінок з лонг-COVID-19 за даними морфологічного та імуногістохімічного дослідження.

Це дозволяє вирішувати проблему в цілому з використанням нових моментів діагностики та комплексу лікування постковідного синдрому у жінок з непліддям.

Наукова новизна. Серед основних моментів наукової новизни можна зазначити, що автором на сучасному науково-методичному рівні вперше встановлено частоту лонг-COVID-19 у жінок з непліддям та запропоновано нову концепцію патогенез порушень репродуктивного здоров'я. Вперше показано генетичну обумовленість неуспішності ДРТ та показано роль медико-соціальних факторів, вегетативних порушень, психологічних особистісних характеристик, тривоги та депресії у неефективності ДРТ при лонг-COVID-19. Вперше продемонстровано нейро-гуморальну та судинну обумовленість неефективності ДРТ при лонг-COVID-19. Також вперше вивчені морфологічні (гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та ультрамікроскопічні) зміни ендометрію при лонг-COVID-19. Представлено нові фактори ризику неефективності ДРТ при цій патології з бальною оцінкою для розрахунку ступеня такого ризику. Отримані результати заклали теоретичну основу для створення нового патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19.

Практичне значення. Розглядаючи питання практичного значення докторської дисертації Головачака Ігора Степановича «Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19», необхідно виділити ту обставину, що автором Розроблено і впроваджено ефективний лікувально-профілактичний комплекс для відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19, що включає оцінку ступеня ризику неефективності ДРТ, заходи психокорекції, диференційовану медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію виявлених порушень. Розроблений та впроваджений в заклади охорони здоров'я спосіб дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнток з підозрою на карантинну інфекцію із трьохкомпонентною вирізкою фрагментів тканини ендометрія з наступним сортуванням і маркуванням біологічних зразків для проведення морфологічного аналізу, що включає гістологічне, електронно-мікроскопічне та вірусологічне дослідження з метою отримання комплексної оцінки структурних та ультраструктурних змін тканин слизової оболонки матки. Також розроблено і впроваджено діагностично-лікувальний алгоритм інформативних маркерів оцінки ступеня ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19, який передбачає проведення додаткових обстежень генетичних та епігенетичних особливостей, стану нейро-вегетативної та психологічної адаптації, нейрогуморальної регуляції, стану судин.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації. Аналізуючи основні особливості побудови дисертації, можна відмітити використання класичного принципу, згідно з яким робота містить усі необхідні розділи. Варто виділити етапність проведення дослідження і взаємозв'язок усіх розділів дисертаційної роботи – починаючи від обстеження, прогнозування, профілактики та лікування пацієнток з непліддям та обтяженим анамнезом постковідного синдрому.

Використовуючи сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури автор представив огляд літератури за проблемою сучасного погляду на етіопатогенез, діагностику та лікування порушень фертильності у жінок під впливом long-COVID. При цьому автор наводить дані світової статистики, які свідчать про виключну важливість проблеми, що вивчається. Також дуже детально висвітлені питання частоти, діагностики, профілактики і лікування непліддя у жінок після перенесеної коронавірусної хвороби, а також невирішені на сьогодні питання, які здобувач виокреслив у завданнях свого дисертаційного дослідження. Позитивним моментом є широке використання

останніх даних пленумів та з'їздів Асоціації акушерів-гінекологів України. Аналіз літератури добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений. Висновок по даному розділу переконливо свідчить про необхідність підвищення ефективності діагностичних та лікувальних заходів у цих пацієнток.

При викладенні автором основних методів дослідження необхідно відмітити широкий спектр використаних інструментальних, лабораторних, морфологічних, імунологічних та статистичних методів дослідження. Автор надає чітке обґрунтування необхідності використання саме цих показників. Методики описані достатньо змістовно та інформативно. Крім того, в цьому розділі автор змістовно зупинився на необхідності вдосконаленого підходу до профілактики, діагностики та лікування непліддя, а також запропонував удосконалені способи дослідження ендометрію. Методики описані достатньо повно й обґрунтовано.

Мені сподобалась представлений концептуальний дизайн дослідження, який складається з п'яти етапів. Із анамнестичних та клінічних даних виявлено частоту провідних симптомів лонг-COVID-19, проведено аналіз основних соціально-побутових факторів, здійснено оцінку репродуктивного анамнезу, соматичної патології пацієнток з непліддям, порушень менструальної функції, супутньої гінекологічної патології. При оцінці медико-соціального та психологічних аспектів репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 проведений аналіз дозволив встановити, що у групі з лонг-COVID-19 більше пацієнток з низьким та достатнім рівнем доходу і відповідно менше з середнім та високим. Згідно проведеного опитування за FCV-19S у пацієнток з тривалим COVID-19 достовірно вищий рівень страху перед COVID-19, а також при оцінці рівня тривоги і депресії з використанням шкали HADS переважна більшість жінок з лонг-COVID-19 була в тривожному стані, а клінічно виражена депресія в основній групі була діагностовано у 5 разів частіше, ніж в контрольній групі.

Автором вивчено взаємодію генетичних (поліморфізми генів метаболізму RFC MTHFR та BHMT) та епігенетичних (метилування промоторної ділянки гена ESR1) факторів у пацієнток з безпліддям та лонг-COVID-19 та успішність програм ДРТ у цієї категорії пацієнток, що відкриває нові діагностичні та лікувальні можливості при цих патологічних станах.

Встановлені очевидні ознаки можливого порушення ендотелію у пацієнок з непліддям залежно від перенесеного COVID-19: у пацієнок після COVID-19 достовірно підвищений рівень маркера пошкодження ендотелію фактору фон Віллебранда та D-димера, який пов'язаний з посиленням тромбоутворенням. Також за отриманими даними здобувача, у жінок з безпліддям та лонг-COVID-19 відмічено порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, яке проявилось зростанням рівня сироваткової концентрації лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону. Виявлений підвищений рівень пролактину, виявлений у пацієнок після COVID-19 може бути наслідком стресового впливу захворювання і, в свою чергу негативно впливати на жіночу фертильність, а відносно зниження мелатоніну може бути асоційованим з лонг-COVID-19, а також маркером зниження репродуктивного потенціалу і невдалих спроб у проведенні ЕКЗ. Підвищений рівень гормону стресу кортизолу у обстежених пацієнок може бути асоційований лонг- COVID-19 та негативно позначається на шансах отримати вагітність у програмах ДРТ. У пацієнок з безпліддям та лонг-COVID-19 спостерігалось зниження антимюллерового гормону, що вказує на зменшення у них оваріального резерву. Також у жінок після COVID-19 висока частота дефіциту вітаміну D, що може бути пов'язано як репродуктивними порушеннями, так і з тяжкістю перебігу і наслідками COVID-19.

При аналізі результатів виконаних морфологічних досліджень, у тому числі, за запропонованими автором удосконаленими способами, в середній стадії проліферативної фази основними характеристиками у зразках ендометрію були: наявність плазматичних клітин в полі зору, лімфогістіоцитарної інфільтрації, ділянок фіброзованої стромы та візуально стоншених пластів ендометрію. При імуногістохімічному дослідженні відзначались: рівномірна експресія прогестеронових рецепторів, більш виражена в епітелії залозистого компоненту, ніж стромального. А у середній секреторній фазі виявлено зниження секреції глікогену залозами ендометрію та зниження рівня експресії прогестерон-рецептора в біоптатах ендометрію шляхом рутинної гістологічної, гістохімічної технік та імуногістохімічного дослідження у жінок з безпліддям та анамнезом перенесеного постковідного синдрому.

У підсумку здобувачем пропонується включити до програми ДРТ жінок з непліддям при лонг-COVID-19 додаткові обстеження та проводити оцінку ступеня ризику неефективності програм ДРТ за запропонованим алгоритмом бальної оцінки і при визначеному високому ризику залучати до проведення лікувально-профілактичних заходів, які включають корекцію способу життя, збалансоване харчування, психотерапію та психокорекцію, необхідну гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, обміну мелатоніну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій.

Отримані результати є дуже важливими, інформативними, широко дискутувались на науково-практичних тематичних конференціях, присвячених проблемам порушення фертильності та новітнім досягненням галузі репродуктології.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Резюмуючи результати власних досліджень можна відмітити, що всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID-19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 25 наукових робіт, з яких 20 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей включено до видань, індексованих в міжнародній наукометричній базі Scopus та Web of Science, 2 роботи одноосібні, 5 тез доповідей на фахових міжнародних конференціях та 1 патент на корисну модель України. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на багатьох науково-практичних конференціях та симпозіумах за фахом в Україні та закордоном

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі безперервного професійного розвитку акушерів-гінекологів.

Зауваження та побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату. Зауважень принципового характеру в мене немає. Серед незначних недоліків можна виділити:

- великий обсяг аналізу сучасної літератури за тематикою дослідження, який можна було представити більш стисло;
- текст місцями перенасичений скороченнями термінів;
- дані в абсолютних та відсоткових значеннях краще було б представити схематично за допомогою діаграм.

Для дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1) Чи проводили Ви перед офісною гістероскопією з біопсією матеріалу ендометрію для морфологічних досліджень ультразвукову діагностику? Які найчастіші сонографічні зміни були виявлені в пацієнок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому? І чи були ці знахідки відмінними від пацієнок контрольної групи?

2) Ви вивчали рівень маркера пошкодження ендотелію фактору фон Віллебранда та рівень D-димеру в крові пацієнок, що є основним механізмом тривалого синдрому COVID. А чи було визначено Вами морфологічний субстрат у відібраних зразках ендометрію, який би міг вказувати на порушення ендотеліальної функції?

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертація Головчака Ігора Степановича «Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19 є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології та репродуктології щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID 19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. Автору вдалось розробити ефективний лікувально-профілактичний комплекс та впровадити практичні рекомендації щодо відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку

присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор Головчак Ігор Степанович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри акушерства та гінекології

факультету післядипломної освіти

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського

доктор медичних наук професор



Алла БОЙЧУК

Особистий підпис

завіряю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету



Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 21.03.2025

Вчений секретар

доктор медичних наук професор



Тамара РОМАНЕНКО