

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професор Загородньої Олександри Сергіївни, професора кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на дисертаційну роботу «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ26.613.206 Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, що створена відповідно до наказу Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика № 4421 від 17.10.2024 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність обраної теми

Неплідність є чинником, що, не маючи безпосереднього впливу на соматичну захворюваність, досить сильно погіршує якість життя. Водночас, на порушення фертильності впливають численні захворювання ендокринної, серцево-судинної, нервової системи та імунної регуляції. 85% пар, що звертаються за допомогою з причини ненастання вагітності, мають комбінацію різних чинників.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає непліддя як ненастання вагітності протягом 12 місяців активного статевого життя без контрацепції. Рf частоту непліддя різні автори оцінюють від 10 до 15%, що в абсолютних цифрах відповідає 186 млн людей.

Водночас, цервікального епітелію є інтегральним показником стану здоров'я, від гормональної та імунної регуляції до балансу мікробіоцинозу піхви. Безсимптомний перебіг передпухлинних змін та ранніх стадій раку шийки матки та значна поширеність їх у жінок активного репродуктивного віку надають проблемі особливого значення і з точки зору профілактики онкологічних захворювань, так і для удосконалення лікування непліддя.

Поширеність ранніх цервікальних уражень в світі коливається в межах 6-10%, а основного патогенетичного чинника їх – інфікування вірусом папіломи людини – на межі 20%. Механізм онкогенної дії вірусу папіломи людини засновано на здатності його включатись в клітинний геном, тобто впливати на цикл поділу клітин, а в той же час уникаючи системної імунної відповіді. Лікування передпухлинних змін шийки матки є дискутабельним питанням, рекомендації коливаються від однорічного періоду спостереження у жінок молодого віку до хірургічного видалення зміненого епітелію. Хірургічні методи - поділяють на ексцизійні та аблятивні, обидва методи чинять вплив на спроможність шийки матки виконувати обтураційну функцію під час вагітності та дилатаційну в пологах.

Дисертаційна робота Середи К.В. є присвяченою вирішенню актуального наукового завдання сучасної акушерсько-гінекологічної допомоги, щодо удосконалення виявлення передпухлинних змін цервікального епітелію у жінок з непліддя в аспекті покращення результатів запланованих допоміжних репродуктивних технологій.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи за темою «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям», 0124U003349 кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного інституту охорони здоров'я.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Структура дисертаційної роботи складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертаційну роботу викладено на 200 сторінках машинописного тексту, виклад матеріалу логічний та структурований, з дотриманням усіх вимог академічної доброчесності та доказової медицини. Матеріал дисертації ілюстровано 48 таблицями. Список використаних джерел включає 176 посилання. Дисертацію оформлено у вигляді рукопису, державною мовою. Оформлення дисертаційної роботи відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Рукопис дисертації містить титульну сторінку, розширену анотацію державною та англійською мовами, список публікацій здобувача, вступ з обґрунтуванням актуальності обраної теми дисертаційного дослідження, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами НДР. Дисертанткою методологічно вірно сформульована мета дослідження, з якої логічно випливають поставлені перед дисертаційним дослідженням задачі, сформульована наукова новизна роботи, її практичне значення, наведені дані щодо впровадження отриманих результатів у практичну медицину, зазначений особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об'єм і структура дисертації.

РОЗДІЛ 1 присвячено сучасному стану проблеми передракових змін цервікального епітелію у жінок з непліддям. Перший підрозділ присвячено питанню непліддя – його поширеності, структурі, основним етіологічним чинникам. Зокрема, підкреслено роль гормональних розладів, захворювань, що передаються статевим шляхом в патогенезі порушень репродуктивної функції. Другий підрозділ містить сучасні дані про поширеність та патогенез інтраепітеліальних уражень цервікального епітелію. Окреслено роль в канцерогенезі вірусу папіломи людини, його поширеність в світі, взаємодію з імунною системою, а також можливості вакцинації в попередженні злоякісної трансформації. Також цей підрозділ містить узагальнені дані про методи

хірургічного лікування інтраепітеліальних цервікальних уражень, порівняння їх ефективності. В третьому підрозділі окреслено питання взаємного впливу цервікальних уражень та непліддя, роль вірусу папіломи людини та наслідків хірургічного лікування на ненастання та невиношування вагітності. Підсумовуючи, авторка зазначає, що попри значну поширеність у жінок репродуктивного віку взаємний вплив цих двох станів не є достатньо вивченим.

РОЗДІЛ 2 присвячений клінічній характеристиці пацієнтів та методам дослідження, що використовувалися в дисертаційному дослідженні. В розділі докладно висвітлені питання клінічної характеристики пацієнтів, логіку розподілу їх на групи спостереження, обґрунтовані та зрозуміло висвітлені методологічні підходи та дизайн дослідження. Окрему увагу у розділі автор присвятив викладенню особливостей методики рідинного цитологічного дослідження, а також полімеразної ланцюгової реакції для виявлення ДНК вірусу папіломи людини та збудників, що передаються статевим шляхом. Розділ завершується викладенням підходів до статистичної обробки результатів дослідження. В підрозділі наводяться дані, щодо статистичної репрезентативності та співставної груп спостереження, а отже дані, які отримані в дисертаційному дослідженні є релевантними та можуть бути достовірно екстрапольовані на генеральну сукупність пацієнток, що проходять лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. В розділі 2 у повній мірі розкривається дизайн дисертаційного дослідження та відповідність його вимогам доказової медицини.

РОЗДІЛ 3 присвячений викладу результатів власних досліджень, в яких вивчено клініко-статистичну характеристику груп – особливостей соматичного та гінекологічного анамнезу в аспекті впливу на локальний запальний процес в цервікальному епітелії. Особливу увагу присвячено

репродуктивному анамнезу пацієнток – кількості та результатів вагітностей та тривалості непліддя.

РОЗДІЛ 4 присвячений викладу результатів власних досліджень, в яких вивчено поширеність інтраепітеліальних цервікальних уражень та різних ступенів його тяжкості у жінок залежно від природи непліддя, частоту виявлення у них вірусу папілому людини, а також кількості виявлених типів вірусу. Крім того, надано результати вивчення розподілу учасниць за результатами мікроскопії виділень, а також виявлення у них збудників, що передаються статевим шляхом.

РОЗДІЛ 5 містить результати вивчення маркерів запального процесу в цервікальному слизі у пацієнток з непліддям залежно від наявності ураження цервікального епітелію. Особливої уваги приділено концентрації лактоферину, як провідного маркера цервікального імунітету, патогенетично пов'язаного з порушенням фертильності, а також показано кореляцію цього показника з вмістом інших прозапальних цитокінів у жінок з ранніми цервікальними ураженнями на тлі непліддя.

РОЗДІЛ 6 представлено викладом впливу вакцинації проти ВПЛ на стан цервікального імунітету у жінок з ранніми цервікальними ураженнями на тлі непліддя. Показано більшу ефективність лікування з включенням вакцинації, ніж без неї, що проявляється у більш тривалому нормальному результаті цитологічного дослідження, наближення вмісту прозапальних цитокінів цервікального слизу до показника здорових жінок.

РОЗДІЛ 7 присвячений аналізу та викладу узагальнених результатів власних досліджень, а саме вивчення структури соматичної та гінекологічної захворюваності у жінок з різними причинами непліддя, у тому числі в аспекті чинників, що порушують локальну імунну відповідь та сприяють

передпухлинним змінам цервікального епітелію. Зокрема продемонстровано не лише високу частоту виявлення збудників, що передаються статевим шляхом, у жінок з ранніми цервікальними ураженнями, але і більшу кількість збудників. Проаналізовано запальний стан цервікального слизу, що призводить до зменшення в'язкості та порушення рух сперматозоїдів, а також обов'язкової компоненти будь-якого запального процесу – клітинної проліферації. Ефективність запропонованого лікувального комплексу оцінено на лабораторному рівні – динаміка результатів цитологічного дослідження, показників локального імунітету, а також клінічному – в частоті настання та виношування вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

Отримані результати власних досліджень проілюстровано таблицями, які спрощують сприйняття даних описової та порівняльної статистики у досліджуваних групах хворих. Кожний розділ власних досліджень закінчується проміжними висновками, які коротко резюмують викладений матеріал та допомагають сформулювати правильне уявлення про результати дисертаційного дослідження.

Сформульовані дисертантом висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження. та повністю відповідають меті на поставлених задачах дослідження, є конкретними, логічними, підтвержені використанням сучасними методів статистичного аналізу. Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись для удосконалення підготовки пацієнток з непліддям до допоміжних репродуктивних технологій.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з яких 2 статті, віднесено до категорії «Б», та одна стаття - до категорії SCOPUS, включених до переліку наукових фахових видань України з відповідного наукового напрямку, рекомендованих МОН України.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Вперше показано, що пацієнткам з різними причинами неплідності (овуляторним, трубно-перитонеальним та чоловічими) властивими є різні риси репродуктивного та соматичного анамнезу, різний середній вік, особливості способу життя та поведінки. Новими є дані стосовно більшої поширеності інтраепітеліальних цервікальних уражень та виявлення вірусу папіломи людини у жінок з трубно-перитонеальним та чоловічим безпліддям.

Результати вивчення локального цервікального імунітету продемонстрували його нерівномірність у жінок з різними механізмами безплідності – активацію прозапальних чинників у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та недостатність протизапальних факторів у пацієнток з овуляторними механізмами. За участю отриманих даних проаналізовано взаємний зв'язок біоценозу піхви з інтраепітеліальними цервікальними ураженнями у жінок з різними механізмами неплідності.

Новими є дані щодо динаміки показників локального імунітету після комплексного лікування жінок з непліддям та ураженнями епітелію, зокрема зменшення активності прозапальних медіаторів, які мають вплив на реалізацію репродуктивної функції, а також дані, що стосуються впливу вакцинації проти ВПЛ на цю динаміку.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Середи К.В. є повністю обґрунтованими і базуються на достатньому обсязі власних клінічних досліджень, підтверджуються використанням високочутливих методів статистичного аналізу.

Автором використані сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завдань. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із суворим дотриманням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень є достатньою для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними та такими, що можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність. За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 8 висновків, які в повній мірі розкривають та відповідають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного здобувачем дослідження, є достатньо обґрунтованими та достовірними.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення наведених в дисертаційній роботі результатів полягають у удосконаленні допомоги жінкам з непліддям з урахуванням високої частоти інфікування вірусом папіломи людини. На основі аналізу результатів цитологічних та імунологічних досліджень доведено ефективність вакцинації проти ВПЛ не лише з метою лікування уражень цервікального епітелію, але і з точки зору нормалізації показників локального цервікального

імунітету в рамках підготовки до циклів допоміжних репродуктивних технологій.

Результати дисертаційного дослідження будуть використаними в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я України при веденні пацієнток з непліддям. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту.

Висновок

Дисертаційна робота здобувача Середи Катерини Василівни «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Здобувачу вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Середою Катериною Василівною запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання – покращення результатів лікувально-діагностичних заходів у пацієнток непліддям.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлено в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертаційна робота Середи Катерини Василівни «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною,

теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Здобувач Середя Катерина Василівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Рецензент:

Доктор медичних наук, професор,

професора кафедри акушерства

та гінекології №1

НМУ імені О.О. Богомольця

О.С. Загородня

