

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Медведя Володимира Ісааковича на дисертаційну роботу Головчака Ігоря 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 з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність обраної теми дисертації. Україна переживає трагічну демографічну кризу. Розпочавшись ще у 80-90-х роках минулого століття, вона поглибилася в період пандемії COVID-19 у 2020-2021 рр. та набула катастрофічного масштабу після початку повномасштабного вторгнення у 2022 р. Сьогодні у світі немає країни з гіршими демографічними показниками! У цих умовах збереження жіночого репродуктивного здоров'я набуває надзвичайного значення, адже - це резерв відновлення населення України, запорука виживання нації.

Пандемія COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, спричинила численні проблеми для здоров'я, серед яких і тривалий COVID, який впливає на репродуктивне здоров'я жінок.

Дослідження щодо впливу тривалого COVID-19 (лонг-COVID) 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. У жінок з безпліддям, які перенесли COVID-19, спостерігаються морфологічні зміни в тканині ендометрія, що може

впливати на імплантацію ембріона та успішність програм допоміжних репродуктивних технологій. Деякі дослідження вказують на можливі гормональні дисбаланси після перенесеного COVID-19, що може впливати на овуляцію та фертильність. Багато дослідників наголошують на психосоматичні порушення серед проявів постковідного синдрому лонг-COVID-19, а негативний вплив таких порушень на жіночу репродуктивну сферу також відомий.

Кількість пацієнтів із лонг-COVID продовжує зростати, оскільки хвороба з модифікованими варіантами вірусу продовжує поширюватися, але конкретні наслідки та механізми її впливу на репродуктивне здоров'я жінок далекі від остаточного з'ясування. Тому дослідження в цій галузі тривають, а подальші роботи необхідні для розуміння механізмів впливу лонг-COVID на жіноче репродуктивне здоров'я, зокрема на ефективність програм ДРТ. Потребує також розробки комплексна система попередження та лікування таких порушень .

Враховуючи все вище зазначене, дисертаційна робота Головчака Ігоря Степановича, присвячена актуальній і важливій проблемі акушерства та гінекології, має на меті поліпшити ефективність відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID-19, шляхом розробки і впровадження патогенетично обгрунтованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичний університету «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обгрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, термін виконання 2021-2026), автор є співвиконавцем досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Робота, що рецензується, має серйозну наукову цінність. У ній автором отримано низку нових наукових даних, найважливішими з яких є такі:

- вперше встановлено частоту лонг-COVID-1 у жінок з непліддям та асоційованих порушень репродуктивного здоров'я, яка становила 28,4 %;
- на підставі отриманих наукових результатів запропоновано нову концепцію патогенезу порушень репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19. Вона полягає у тому, що патогенез порушень обумовлений не прямим впливом вірусу (як, наприклад, негативна експресія ендометрію до SARS-CoV-2), а комплексом складних взаємодій на ендо- та екзогенному рівнях. Цей комплекс включає соціально-економічні фактори, загальносоматичні, стресогенні впливи, нейровегетативні та нейрогуморальні порушення, генетичний та епігенетичний фон, ендотеліальну дисфункцію та порушення ангиогенезу як наслідок тривалого COVID-19; гінекологічні порушення, які проявляються змінами менструального циклу, змінами стану ендометрію частіше запального характеру, і призводить до нерезультативності програм ДРТ;
- показано генетично-епігенетичну обумовленість неуспішності ДРТ при лонг-COVID-19: висока частота несприятливих поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази, гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1),
- обґрунтовано роль медико-соціальних факторів, вегетативних порушень, психологічних особистісних характеристик, тривоги та депресії у неефективності ДРТ при лонг-COVID-19;
- продемонстровано нейро-гуморальну (порушення гонадотропної регуляції, гіперпролактинемія, зниження рівня мелатоніну, гіперестрогенемія, високий рівень кортизолу, дефіцит вітаміну D) та судинну (ендотеліальна дисфункція, незбалансованість процесів ангиогенезу) обумовленість неефективності ДРТ при лонг-COVID-19;

- визначено морфологічні зміни ендометрію при лонг-COVID-19: висока частота ендометріозу та ендометриту, запальні реакції, слабка секреторна активність залоз ендометрію, при імуногістохімічному дослідженні - висока експресія до CD56 та зниження експресії до фактора росту ендотелія судин, на ультраструктурному рівні - виражений дисинхроноз стадій у фазах циклу;
- встановлено нові фактори ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19, яким надано бальну оцінку для розрахунку ступеня інтегрального ризику;
- патогенетично обґрунтовано лікувально-профілактичний комплекс відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19.

Практичне значення отриманих результаті полягає у тому, що для практики охорони здоров'я запропоновано і апробовано новий комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я жінок з лонг-COVID-19 та підвищення ефективності ДРТ у них. Комплекс включає оцінку ступеня ризику неефективності ДРТ, заходи психокорекції, диференційовану медикаментозну терапію.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі. Обсяг проведених досліджень та кількість обстежених пацієнток є достатніми для реалізації мети і завдань дисертаційного дослідження.

На I етапі дослідження для встановлення частоти лонг-COVID-19 або постковідних симптомів серед пацієнток з непліддям обстежено 320 жінок, які звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієнток не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на COVID-19. Діагноз «лонг-COVID» встановлювали за наявності симптомів, які спостерігались більше 12 тижнів після перенесеного захворювання і не були пов'язані з іншою патологією. Цим критеріям відповідала 91 пацієнтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньотяжкої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування.

Для визначення можливого впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок до комплексного обстеження включено 120 пацієнток, які звернулись до

клініки репродуктивних технологій з приводу безпліддя і були розподілені на 2 групи: основна група – 80 жінок після COVID-19, група порівняння - 40 пацієнок без COVID-19 в анамнезі.

Для виділення факторів, які негативно впливають на результати ДРТ при лонг-COVID-19 у основній групі виділено 2 підгрупи: підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (скасування ембріотрансферу, ненастання вагітності або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієнок, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрано 100 пацієнок з непліддям та лонг-COVID-19, у яких шляхом розрахунку сумарної бальної оцінки факторів ризику встановлено високий ризик неефективності програм ДРТ. Методом рандомізації їх розділено на 2 групи: основна група – 50 жінок яким перед проведенням програм ДРТ, застосовували рекомендований комплекс і група порівняння – 50 жінок, які не застосовували додаткової підготовки.

Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, обстеження пацієнок, виконано статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано основні положення та висновки дисертації. Використані методи дослідження повністю відповідають завданням дисертації, є достатньо інформативними і адекватно характеризують стан репродуктивної функції в обстежених жінок. Основні положення дисертаційної роботи, сформульовані автором, викладені з урахуванням аналізу джерел сучасної літератури, результатів власних досліджень та мають наукове обґрунтування. Наукові положення, висновки та рекомендації, що висвітлені в роботі, вирізняються науковою новизною та підтверджені клінічною практикою.

Достовірність отриманих результатів підтверджена сучасними методами статистичного аналізу. Висновки та практичні рекомендації базуються на результатах власних досліджень автора, чітко сформульовані у відповідності до матеріалів дисертаційної роботи та містять нові науково-практичні

узагальнення. Висновки роботи обґрунтовані і логічно впливають із матеріалів дисертації, є аргументованими та повною мірою відповідають вимогам і принципам доказової медицини.

Характеристика роботи. Дисертація І.С.Головчака є завершеною науковою працею, що побудована за традиційною схемою відповідно до наявних вимог і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота достатньо проілюстрована таблицями і рисунками. Застосовані методи досліджень є сучасними, характеризуються високим науковим рівнем, повною мірою відповідають поставленим завданням та не викликають заперечень.

Вступ дисертації відображає актуальність обраної теми, у ньому розкрито стан наукової проблеми, обґрунтована доцільність проведення дослідження, зазначено зв'язок обраної теми з сучасними науковими напрямками, чітко визначено мету та завдання дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення роботи. Представлено дані про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження та публікації за темою дисертації.

Розділ «Огляд літератури» присвячено сучасним уявленням про репродуктивне здоров'я жінки в епоху COVID-19, фактори впливу на його стан, описано власне вплив COVID-19 на жіноче репродуктивне здоров'я. Дисертант використовує дані вітчизняних та іноземних літературних джерел останніх 10 років. Огляд літератури повністю відображає обрану проблематику, логічно виявляє невирішені питання та обґрунтовує необхідність і напрями подальших досліджень для розробки методів відновлення репродуктивного здоров'я та підвищення ефективності подолання безпліддя методами ДРТ. Ознайомлення з матеріалами дисертаційної роботи дає підстави стверджувати, що дисертант досягнув поставленої мети та забезпечив виконання поставлених завдань.

Виклад матеріалу розділу 1 свідчить про глибоке знання автором сучасної науково-медичної літератури з проблем, до яких має стосунок дисертація.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» відображена концепція та дизайн клінічного етапу дослідження, наведено клінічну характеристику обстежених пацієнток, обґрунтовано й описано формування груп, висвітлено сучасні методики обстежень, алгоритми прогнозування, моніторингу та супроводу. У даному розділі також описані застосовані автором клінічні, лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Всі використані методики відповідають сучасним вимогам та меті дисертації.

Третій розділ присвячено стану репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19. Показано, що лонг-COVID-19 у пацієнток з непліддям асоціюється з різноманітними порушеннями репродуктивного здоров'я. Так, 22,6 % з них на момент обстеження вже мали невдалі спроби ЕКЗ, у 28,8 % констатовано зниження оваріального резерву, у 18,8 % та 21,3 % невідповідність віковим нормам фолікулостимулюючого та антимюлерового гормонів. Серед соматичної патології у пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19 особливо виділяється ендокринна захворюваність (38,8 %), переважно за рахунок метаболічних порушень (30,0 %), у 18,8 % - гепатобіліарна патологія. Порушення менструальної функції виявлені у 35,0 % пацієнток, причому майже половина (15,8 %) з них вказують на виникнення цих симптомів саме після перенесеного COVID-19. Відмічається висока поширеність сечо-статевих інфекцій (37,5 %). У пацієнток з лонг-COVID значущо гіршими виявилися результати програм ЕКЗ: у 21,3 % кількість отриманих ооцитів <4, клінічна вагітність настає у 22,5 % жінок, спостерігаються часті втрати вагітності у I триместрі, живонародження досягає лише 20,0 % проти 40,0 % у контролі.

Важливим в науковому і теоретичному плані є 4 розділ роботи, в якому автор наводить результати генетичних та епігенетичних досліджень обстежених пацієнток. У пацієнток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 виявлена висока частота поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм

фолієвої кислоти (RFC та MTHFR) та низька - бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT). Встановлено істотні особливості попарної міжгенної взаємодії. Гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена- α (ESR α) спостерігається у 50,0 % пацієток з безпліддям та лонг-COVID-19. Причому 85,0 % цих випадків асоціюється з невдалими спробами застосування методик ДРТ у лікуванні безпліддя.

Розділ 5 присвячено вивченню медико-соціальних та психологічних аспектів репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19. Опитування виявило несприятливі соціально-економічні фактори у пацієток з непліддям при лонг-COVID-19, такі як низький рівень доходу, некомфортність умов проживання, наявність конфліктних ситуацій в сім'ї. Із застосуванням спеціалізованого опитувальника встановлено підвищений рівень страху перед COVID-19. Особистісний профіль пацієток характеризується акцентуацією на невротичності, дратівливості та депресивності при знижених комунікабельності та врівноваженості. Більшість жінок з лонг-COVID-19 була в тривожному стані (91,2 %), причому у 22,5 % рівень тривоги відповідав клінічно вираженому. Стан 78,8 % пацієток оцінений як депресивний, а клінічно виражена депресія в діагностована у 13,8 %, що у 5 разів частіше, ніж в тих, що не мав лонг-COVID-19. Розрахунок відношення шансів дозволив виділити конкретні медико-соціальні і психологічні фактори ризику неуспішності програм ДРТ.

У розділі 6 автор описує результати досліджень нейро-ендокринних та судинних показників у жінок з непліддям при лонг-COVID-19. Виявлено порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції: незбалансоване зростання концентрації лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, тенденцію до гіперпролактинемії, зниження рівня мелатоніну. Зростання більш ніж у 2 рази коефіцієнту естрадіол/прогестерон на 22-й день менструального циклу вказує на превалування естрогену і тенденцію до гіперестрогенемії, що підтверджено результатами кольпоцитології. Виявлено також підвищений рівень кортизолу та дефіцит вітаміну D.

На порушення стану ендотелію вказує достовірно підвищений рівень фактору фон Віллебранда, D-димера та гомоцистеїну. Встановлено вищу частку жінок з дуже низьким рівнем ангіопоетину-1 і з високим рівнем показника, що вказує на різноспрямовану розбалансованість процесів ангіогенезу у фолікулярній рідині пацієток після COVID-19, що може обумовлювати порушення процесів фолікулогенезу та неефективність програм ДРТ.

У розділі 7 дисертації наведено результати глибоких морфологічних досліджень ендометрію у жінок з лонг-COVID-19. Встановлено виразні морфологічні зміни ендометрію - висока частота ознак ендометріозу та ендометриту, запальні реакції, слабка секреторна активність залоз ендометрію. Імуногістохімічне дослідження виявило високу експресію рецепторів до CD56 та зниження експресії до VEGF. Відсутність особливостей експресії рецепторів ACE2 та негативна реакція щодо SARS-CoV-2 підтверджують відсутність прямого впливу вірусу на ендометрій. На ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) виявлено виражений дисинхроноз стадій трансформації ендометрію у фазах циклу. Результати морфологічних досліджень добре ілюстровані фотографіями, рисунками, діаграмами.

Завершує опис власних досліджень розділ 8 «Комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19». На основі проведених досліджень запропоновано патогенетичні ланки порушень репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, які підтверджені при розрахунку відношення шансів (ВШ) для можливих факторів ризику. Перелік з 21 показника з достовірними ВШ був проаналізований групою експертів (метод Делфі), в результаті чого виокремлено 12 показників, які отримали бальну оцінку відповідно до їх значущості: Згідно з експертною оцінкою при загальній сумі більше 15 балів ризик неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 високий. Розроблено патогенетично обґрунтований прогностично-лікувально-профілактичний комплекс відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, згідно з яким до включення в програми ДРТ жінок з непліддям при лонг-COVID-19

рекомендовано проводити додаткові обстеження та оцінювати ступінь ризику неефективності програм ДРТ і при високому ризику проводити лікувально-профілактичні заходи. Апробація комплексу засвідчила його ефективність, зокрема показала покращення психо-емоційного стану, збалансування гормонального фону, підвищення рівня вітаміну D, покращення стану ендотелію і, як наслідок комплексного впливу, підвищення ефективності програм ДРТ: живонародження збільшилося до 36 % випадків проти 16,0% у групі порівняння.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підсумовано одержані результати, проведено аналіз дослідження та зроблено відповідні змістовні висновки. Слід відзначити глибину й аргументованість проведеного аналізу.

Зроблені дисертантом висновки і практичні рекомендації логічно впливають із завдань дослідження, результатів проведеної роботи, вони є достовірними та науково обґрунтованими. Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, дослідження проведені з використанням сучасних методик. Автореферат за змістом повністю відповідає викладеному матеріалу дисертаційної роботи. Суперечностей між двома документами немає.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях. Основні наукові положення і висновки дисертації відображені у 30 наукових працях, у тому числі 25 статтях у фахових виданнях України та періодичних іноземних виданнях (5 – у журналах, індексованих міжнародною базою Scopus та Web of Science), 1 патенті України, а також 4 тезах в матеріалах конференцій. Матеріали дисертації неодноразово доповідалися значну на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в навчальному процесі на етапах до- і

післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів, а також у клініках (відділеннях) репродуктивної медицини.

Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення. Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертації дисертації немає. Водночас під час рецензування виникли деякі зауваження, а саме у тексті зустрічаються окремі стилістичні неточності, які не зменшують її цінності. У деяких розділах власних досліджень дещо завеликі вступні частини, які можна було б перенести в огляд літератури.

У процесі рецензування виникли наступні запитання, на які хотілося б отримати відповіді у процесі прилюдної наукової дискусії:

1. Чи можна на підставі Ваших досліджень визначити специфічний, притаманний саме COVID-19 вплив на репродуктивне здоров'я жінки?
2. Чи маєте Ви спостереження щодо особливостей перебігу вагітності після застосування програм ДРТ у жінок з лонг-COVID-19, як впливав запропонований Вами комплекс?
3. Яка структура супутньої соматичної патології у пацієнок з безпліддям та лонг-COVID-19, який вплив саме ці хвороби, на Вашу думку, справляють на ефективність програм ДРТ?

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертація Головчака Ігоря Степановича «Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання Covid-19», виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Бойчук Олександри Григорівни, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології - поліпшення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли хворобу COVID-19. Це вирішення базується на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін жіночого організму та з'ясування патогенетичних механізмів порушень репродуктивної сфери, розробки і

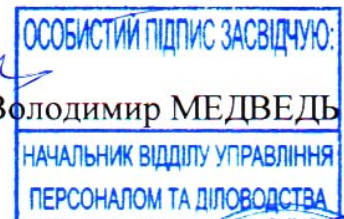
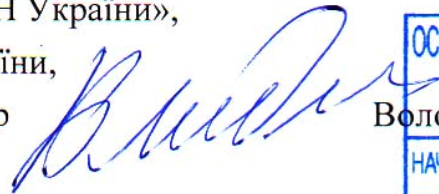
впровадження в практику нового патогенетично обґрунтованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів на етапах підготовки до проведення програм ДРТ.

Автору вдалось обґрунтувати, впровадити та довести клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу відновлення репродуктивного здоров'я жінок при 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, 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 дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор Головач Ігор Степанович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент

завідувач відділу внутрішньої патології вагітних
Державної установи «Всеукраїнський центр
материнства та дитинства НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор



Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 21.03.2025

Вчений секретар

доктор медичних наук професор



Тамара РОМАНЕНКО