

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора Маланчук Лариси Михайлівни завідувачки кафедри акушерства і гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на дисертаційну роботу Середи Катерини Василівни «Діагностика та лікування ранніх цервікальних уражень у жінок з безпліддям», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.206 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 (протокол № 8) від 16.10.2024 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» з внесеними змінами до складу разової спеціалізованої вченої ради для присудження ступеня доктора філософії згідно наказу Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика №5841 від 08.11.2024 р.

Актуальність обраної теми

Шийка матки як орган – мішень реалізації гормональних, імунних змін, пов'язаних із функціонуванням різних рівнів репродуктивної системи, відіграє одну з ключових ролей дітородної функції. Ці аспекти пов'язані з особливістю як анатомічної так і гістологічної будови органу. Демаркаційна лінія, як частина динамічної зони метаплазії яскраво-червоного стовпчастого епітелію, що вистилає цервікальний канал, на блідо-рожевий плоский епітелій, який покриває вагінальну порцію, слугує зоною найбільш вірогідних ризиків неоплазії. Кофакторами патогенезу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії розглядаються генетичні, сімейні, харчові та ендогенні гормональні чинники. Проте, основним етіологічним агентом атипової трансформації епітелію шийки матки є вірус папіломи людини (HPV). Цей зв'язок настільки сильний, що більшість інших поведінкових, сексуальних і соціально-

економічних змінних набули малозначимого характеру. Однак, для розвитку цервікальної неоплазії недостатньо лише інфікування HPV, має значення підтип ВПЛ та стійкість вірусу, яка пов'язана із персистенцією останнього в організмі жінки. Окрім того, слід вважати на фактори навколишнього середовища (наприклад, паління) та імуносупресивні стани, які можуть бути елементом ініціації передракових та ракових уражень шийки матки.

Високі показники смертності в Україні на фоні прогресивного зниження народжуваності в умовах депопуляції населення окреслили пріоритетні напрямки роботи системи медичної допомоги в країні. Збереження репродуктивного і ментального здоров'я жінки, реалізація дітородних планів, є нагальним питанням не тільки медичної спільноти, але й першочерговим завданням для держави.

Частка непліддя в структурі чинних факторів демографічної кризи в Україні є суттєвою, тому ефективний менеджмент цієї проблеми передбачає пошук дієвих інструментів реалізації фертильності із всебічним розглядом проблем макроорганізму у фокусі патогенетичних чинників безпліддя.

Імунологічні порушення, які супроводжують цервікальну інтраепітеліальну неоплазію, часто виступають тригерами фертильних порушень через формування антиспермального імунітету та зміни реципрокності ендометрію, тощо.

Значна поширеність обох патологічних станів у жінок репродуктивного віку, недостатня кількість даних про їх взаємний негативний вплив на спроможність дітонародження та, як наслідок, розвиток соціальної стигматизації та порушення психологічного благополуччя, свідчить про актуальність дисертаційній роботі Середи К.В.

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

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.

Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі вивчення клініко-анамнестичних даних респондентів дослідження вперше продемонстровано характерні особливості соматичного та репродуктивного анамнезу, середнього віку групи, особливості способу життя та поведінки у пацієнок з різними причинами неплідності, а саме овуляторним, трубно-перитонеальним та чоловічим фактором. Достовірно встановлено більшу частоту поширеності дисплазій шийки матки на фоні інфікування ВПЛ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та з причини чоловічого непліддя.

У пацієнок з різними чинними факторами непліддя вперше проведена оцінка особливостей вагінального мікробіоценозу з врахуванням наявності та ступеня атипових змін трансформації цервікального епітелію. Одержані результати вивчення локального цервікального імунітету показали варіабельність прозапальних та протизапальних цитокінів у жінок з різними механізмами безпліддя: дисбаланс продукції останніх домінував у I та II групах.

Ефективність застосування запропонованого алгоритму комплексного лікування пацієнок різних груп підтверджена позитивною динамікою змін локального імунітету у жінок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, особливо це стосувалося активності прозапальних медіаторів, які відіграють важливу роль в реалізації репродуктивної функції. За результатами дослідження підтверджено висновок про важливість вакцинації проти ВПЛ особливо для пацієнтів з порушенням репродуктивної функції, котрі отримують лікування в програмі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Практичне значення одержаних результатів.

За даними проведених досліджень на основі аналізу вивчення анамнестичних, клініко-лабораторних даних обґрунтовано алгоритм обстеження пацієток з порушеною репродуктивною функцією на насійство ВПЛ, з огляду на статистику більшої поширеності інфікування, ніж діагностика передракових захворювань шийки матки у таких пацієток.

Ефективність вакцинації проти ВПЛ у пацієток груп дослідження доведена на основі аналізу результатів цитологічних та імунологічних досліджень. Показано важливість цього аспекту лікування не лише з профілактичної точки зору раних цервікальних уражень, але й врахуванням важливості нормалізації імунної відповіді при плануванні вагітності в рамках підготовки до циклів ДРТ.

Результати дисертаційного дослідження будуть використані в навчальному процесі, лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я України у пацієток з непліддям.

Основні положення та практичні рекомендації наукової роботи можуть бути використані у практиці жіночих консультацій, центрів планування сім'ї та гінекологічних стаціонарів, а також імплементуватися у навчальний процес, зокрема, на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій викладених у дисертації.

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

Авторкою використано сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завданням. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із 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.

Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному університеті охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з яких 2 статті у виданнях, віднесених до категорії «Б», та одна – у виданні категорії SCOPUS з відповідного наукового напрямку, рекомендованих МОН України. Апробація результатів наукової роботи представлена у матеріалах засідань кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика, матеріалах V міжнародної науково-практичної конференції «Приоритетні напрямки перинатальної медицини», Храків, 2024р.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

За обсягом та структурою дисертаційна робота Середи К.В. відповідає вимогам дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і побудована за традиційним планом і складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики груп дослідження та застосованих методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (містить 176 джерел латиною та кирилицею), 2 додатків. Дисертаційна робота представляє собою машинопис, викладений на 200 сторінках, відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Звертає на себе увагу доступний до сприйняття, логічний

та послідовний стиль викладення матеріалів дисертації, грамотна українська мова, наявна довідка про повне дотримання вимог доброчесності. Дисертацію ілюстровано 48 таблицями, зміст яких містить отримані в процесі дослідження результати.

Дисертація містить розширені анотації державною та англійською мовами, список публікацій за результатами дослідження, вступ, де обґрунтовано актуальність обраної теми та вказано зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри. Дисертантом точно та методологічно грамотно сформульовано мету дослідження, для досягнення якої поставлено чіткі задачі. У вступі сформульовано наукову новизну дослідження та значення для практичної системи охорони здоров'я, окреслено особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об'єм і структура дисертації.

РОЗДІЛ 1 традиційно представлено оглядом сучасних публікацій щодо стану питання неплідності та ранніх цервікальних уражень в світі. Наведено сучасні тенденції поширеності непліддя в різних країнах та частоту звертання з цього приводу до лікарів. В розділі наведено докладний аналіз актуальних даних світових публікацій стосовно впливу анатомо-функціональних чинників жіночого організму на порушення фертильності, сучасних методів лікування та їх ефективності. Розглянуто детально патогенез ранніх цервікальних уражень, принципи їх класифікації, особливості функціонування вірусу папіломи людини як основного етіологічного чинника. Наведено опис сучасних методів оперативного лікування патології шийки матки, їх переваги та недоліки, потенційний вплив на подальше виношування вагітності. Тут також окреслено принципи вакцинації проти вірусу папіломи людини, їх можливості щодо попередження як ранніх цервікальних уражень, так і цервікального раку. Розділ логічно побудовано та структуровано, висвітлює усі сучасні світові тенденції стосовно патогенезу та лікування непліддя та

інтраепітеліальних цервікальних уражень в аспекті їх потенційного взаємного впливу.

РОЗДІЛ 2 містить детальну інформацію про дизайн дослідження - критерії включення пацієток до дослідження, принципи поділу їх на групи та підгрупи. Детально описано всі використані методи дослідження. Так, клініко-статистичний метод охопив всі потенційні соматичні та гінекологічні захворювання пацієток. Ретельно описано методику виконання котестингу - одночасне проведення рідинного цитологічного дослідження та визначення високоонкогенних штамів ВПЛ, а також мікроскопічної оцінки вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон. Окрему увагу у розділі авторка присвятила викладенню особливостей методики імуноферментного аналізу, який було використано для визначення характеристик локального імунітету, а також полімеразної ланцюгової реакції, з метою виявлення ДНК збудників, що передаються статевим шляхом. Важливою частиною розділу є детальний опис методів статистичного аналізу.

РОЗДІЛ 3 містить результати клініко-статистичного аналізу, що вивчав оцінку анамнестичних даних, частоту соматичної та гінекологічної захворюваності у жінок з непліддям різного походження, потенційний вплив їх на стан шийкового епітелію та гормонального балансу. Виділено основні чинники ризику розвитку ранніх цервікальних інтраепітеліальних неоплазії у жінок з порушенням фертильності, зокрема пов'язані з особливостями репродуктивного анамнезу.

РОЗДІЛ 4 представляє собою виклад результатів рідинного цитологічного дослідження шийкового епітелію з розподілом пацієток на підгрупи, показано частоту ранніх цервікальних уражень у жінок з непліддям різного походження, а також частоту виявлення ДНК вірусу папіломи людини у них. В другому підрозділі наведено розподіл пацієток з непліддям різного

походження із врахуванням стану мікробіоценозу піхви у відповідності до критеріїв Хей-Айсон та наявності цервікальних інтраепітеліальних неоплазій. Також в цьому розділі розглянуто частоту виявлення ДНК збудників, що передаються статевим шляхом у пацієнток залежно від причини непліддя та наявності ранніх цервікальних уражень.

РОЗДІЛ 5 присвячено результатам вивчення маркерів локального імунітету в цервікальному слизі у жінок з різними причинами непліддя та плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями. Слід підкреслити, що дані не просто порівняно між групами та підгрупами, а також наведено кореляційний зв'язок між проявами цервікального запалення та ступеню порушення фертильності.

РОЗДІЛ 6 містить дані про ефективність лікування дисплазій шийки матки у жінок з непліддям з профілактичної точки зору, а також з позиції ефективності допоміжних репродуктивних технологій, критерієм чого була успішна імплантація, частота виникнення загрози переривання вагітності, а також викидню до 12 тижнів. В цьому розділі продемонстровано ефективність використання вакцинації проти вірусу папіломи людини в контексті одержання позитивних результатів застосування допоміжних репродуктивних технологій у жінок з непліддям різної етіології

РОЗДІЛ 7 є аналізом та викладенням узагальнених результатів власних досліджень. Частота виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії була різною у групах дослідження: достовірно частіше спостерігалася у пацієнток II та III груп. Тривалій персистенції ВПЛ сприяли в більшій мірі агресивність типів вірусу та супутня транссексуальна інфекція, яка домінувала у групі жінок з трубно-перитонеальною формою непліддя та фактором безпліддя партнера. Ановуляторний чинник порушення репродукції асоціювався з розвитком соматичної патології (метаболічним синдромом,

інсулінорезистентністю, ожирінням та ін.), дисбіотичними порушеннями вагіни і, як наслідок, передумовою зростання ризику злоякісної трансформації епітелію. Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу респондентів дослідження дозволив обчислити відносний ризик ранніх цервікальних уражень у жінок з непліддям різного генезу.

Запропонований лікувальний алгоритм включав ерадикацію збудників, що передаються статевим шляхом, оперативне усунення вогнища ураження та у частини пацієнок – вакцинацію проти вірусу папіломи людини. Ефективність лікувального комплексу оцінено з точки зору лабораторних змін, а саме – позитивної динаміки прозапальних ІЛ- 6 та ІЛ-8 у жінок після вакцинації, що демонструє сильну кореляцію з вмістом лактоферину. Крім того, про ефективність лікувального комплексу з додаванням вакцинації свідчить більша частота вдалої імплантації в циклах допоміжних репродуктивних технологій, менша частка втрат вагітності до 12 тижнів.

Дисертантом використано 48 таблиць для структурованого викладення отриманих результатів. Наприкінці кожного розділу власних досліджень сформульовано проміжні висновки.

Висновки та практичні рекомендації, що ними дисертантка завершує та підсумовує роботу, є логічними та обґрунтованими. Вони цілком відповідають меті та сформульованим задачам дослідження і підтверджені використанням сучасних методів статистичного аналізу. Результати дисертаційного дослідження можуть значно підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій, що в історичному моменті існування України має колосальне значення для уникнення демографічної кризи.

Зауваження щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі.

Серед зауважень щодо дисертаційної роботи можна виділити наступні:

- в текстовій частині дисертації виявлено окремі граматичні неточності, а також незначні стилістичні помилки;
- не всі аббревіатури використані в тексті відображені у переліку умовних скорочень;
- форма викладу висновків та їх кількість не узгоджується із загальноприйнятними правилами оформлення.

Виявлені недоліки не зменшують наукової та практичної цінності дисертації в цілому.

В межах наукової дискусії хочеться отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи були відмінності у розподілі респондентів дослідження I-III груп в межах гетерогенної підгрупи В за ступенем тяжкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії?
2. Яка частка випадків дисплазій шийки матки у пацієток всіх груп дослідження з негативним ВПЛ статусом і навпаки та чи впливало це на обрання лікувальної тактики?
3. Які особливі закономірності стану біоценозу піхви були Вами виявлені у жінок з різним ступенем інтраепітеліального ураження в залежності від фактору непліддя?

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 пацієток з непліддям на фоні ранніх цервікальних уражень на підставі вивчення взаємного патогенетичного впливу.

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.6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.) та дозволяє зробити висновок, що 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».

**Завідувачка кафедри акушерства та
гінекології № 1 Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

Лариса Маланчук
Лариса МАЛАНЧУК

