ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора Корнацької Алли Григорівни
на дисертацію дисертації Кротік Олени Ігорівни «Репродуктивне здоров'я жінок на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом»,
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 проблеми репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, обумовлена, перш за все, неухильним зростанням захворюваності у всьому світі. Репродуктивне здоров'я - це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому.

У даний час актуальною проблемою залишається недостатня кількість заходів для збереження репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок фертильного віку в чинній системі охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 50% всіх захворювань, обумовлених ЗПСШ, збільшують зростання патології репродуктивної та сечостатевої системи.

Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю, населення України скорочується за даними офіційної статистики на 25 000 чоловік в місяць, а в даний час населення України становить менше 39 мільйонів. Все це пов'язано з негативною економічною ситуацією та шкідливим впливом екологічних факторів на репродуктивну систему, що призводить до безпліддя. Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину, а це складає 20 %. Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар складає близько 2 млн.

В Україні 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, тому що, на думку експертів ВООЗ, рівень безпліддя в країні, що сягає 15%, є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників.

За умов демографічної кризи, що спостерігається нині в країні, високий рівень безпліддя набуває особливо несприятливого значення. Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливої соціальної цінності та надзвичайної актуальності.

Робота виконана в рамках наукової програми кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика. Немало важливим є й той факт, що попередні результати досліджень були обговорені та схвалені на останньому з'їзді, пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та міжнародних конференціях.

Мета і задачі чітко сформульовані і дозволяють охопити рішення всієї проблеми – від визначення епідеміології, етіології та структури інфекцій, що передаються статевим шляхом, діагностики та лікування перед програмами ДРТ та ведення вагітності і пологів у пацієнток з безпліддям на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом в анамнезі. У сучасний момент це є одною з основних вимог до докторських дисертацій.

Автор представила наукову новизну на всіх етапах роботи: від діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), до планування вагітності методом ДРТ, проведення прегравідарної підготовки, настання вагітності, супровід протягом всієї вагітності та пологів у жінок з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі. Завдяки вивченню сучасних функціональних, інструментальних, імунологічних, гемокоагуляційних та мікробіологічних показників автору вдалося розширити наявні дані щодо патогенезу акушерських та перинатальних ускладнень у цих жінок.

Дуже важливими аспектами представленої наукової новизни є наступні:

- вперше проаналізовано етіологічну структуру та особливості клінічного перебігу ІПСШ у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого тазу;

- представлено дані про особливості перебігу вагітності й пологів та стан новонароджених у жінок із ІПСШ в анамнезі. Проаналізовано ускладнення, які виникають на тлі ІПСШ у вагітних з безпліддям після програм ДРТ;

- вивчено видовий склад мікрофлори піхви, цервікального каналу та порожнини матки у пацієнток з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі;

- вперше досліджено механізми ендокринної, біохімічної та імунної адаптації материнського організму при вагітності та вдосконалені наявні наукові дані про патогенез найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень в даній когорті пацієнтів;

- проведено комплексне дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із ІПСШ в анамнезі, завдяки цьому розширенні дані патогенетичної концепції формування плацентарної дисфункції у цих пацієнток. Автором доповнені наукові дані щодо особливостей системного і місцевого імунітету у вагітних із ІПСШ в анамнезі та проаналізовані морфофункціональні та імуногістологічні зміни в плаценті при ускладненому перебігу вагітності у них;

- науково обґрунтовано використання розробленого комплексного алгоритму лікувально-діагностичних заходів для прегравідарної підготовки жінок з безпліддям на тлі ІПСШ до програм ДРТ та доведена його ефективність для відновлення репродуктивної функції та зниження акушерських та перинатальних ускладнень;

- на підставі отриманих даних науково обґрунтовано необхідність удосконалення прегравідарної підготовки перед програмами ДРТ та алгоритму лікувально-профілактичних заходів під час вагітності у жінок із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі.

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів, а основні моменти цього розділу, безумовно, будуть покладені в основу методичних рекомендацій МОЗ України з проблеми підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з інфекціями, що передаються статевих шляхом, шляхом розробки і впровадження алгоритму діагностики

та лікування в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Основні положення практичних рекомендацій є керівництвом для лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів. Вельми істотним підтвердженням практичної значущості виконаної докторської дисертації є наступні моменти:

- ретельне клініко-лабораторне обстеження жінок на етапі планування вагітності для виявлення осіб із безсимптомною та симптомною ІПСШ; ефективна діагностика (не менше ніж двома сучасними методами лабораторної діагностики), лікування та адекватна контрацепція на цей період;

- проведення комплексного лікування, що має включати як етіотропні види терапії (комплекс антибактеріального або противірусного лікування), так і лікування супутніх захворювань; згідно з останніми рекомендаціями спеціалістів з ІПСШ – CDC 2021, США та Європейського Союзу IUSTI, 2018;

- оцінка, лікування та консультація статевих партнерів, які інфіковані ІПСШ; комплексна оцінка соматичного статусу з консультацією суміжних фахівців, лікування екстрагенітальної патології;

- призначення комплексу вітамінів та мікроелементів обом партнерам впродовж трьох місяців до програми ДРТ (з вмістом фолієвої кислоти 800 мкг, вітаміну D3 500 МО протягом вагітності та в післяпологовому періоді); ад’ювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК;

- індивідуальний супровід протягом вагітності.

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з огляду сучасного стану проблеми, розділу, присвяченого методам дослідження та лікування, п’яти розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Аналіз сучасного стану проблеми присвячений проблемі порушення репродуктивного здоров’я у подружній парі, яка має в анамнезі перенесені

урогенітальні інфекції. Основним пусковим механізмом розвитку запалення придатків матки є мікробна інвазія. В останні роки відбулися суттєві зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевої системи: значно зросла частота запальних захворювань, обумовлених збудниками "другого покоління" – хламідіями, уреаплазмами, мікоплазмами, вірусами. Несвоєчасне та неадекватне лікування гострих запальних процесів внутрішніх статевих органів, а також відсутність їх профілактики, пояснює високу частоту хронічного сальпінгоофориту. Останнім часом значна увага приділяється вивченню поширеності та ролі вірусів в структурі захворювань, що передаються статевим шляхом. Сьогодні запальні захворювання урогенітальної сфери у чоловіків і жінок впевнено лідирують серед проблем, якими доводиться займатися лікарям-урологам, андрологам, гінекологам, репродуктологам. Дана патологія найбільш поширена серед пацієнтів репродуктивного і працездатного віку. Це негативно впливає на сексуальну функцію, здатність до зачаття, сімейні відносини, соціальну адаптацію та працездатність.

Автор використала останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури, показала добре знання світової літератури і повно висвітлила найбільш важливі аспекти цієї проблеми. Даний розділ добре сприймається і відповідає сучасним вимогам.

Серед використаних методів дослідження необхідно виділити гарний методологічний підхід і використання сучасних функціональних, інструментальних та лабораторних показників.

Немає необхідності докладно зупинятися на всіх отриманих результатах, вони, без сумнівів, є сучасними і достатньо інформативними.

Результати власних досліджень представлені в п’яти розділах, зміст яких викладається поетапно: спочатку представлено частоту та структуру інфекцій, що передаються статевим шляхом, в Україні згідно даних статистичного відділу МОЗ; на наступному етапі дослідження проведено клініко-статистичний аналіз репродуктивне здоров’я жінок із запальними захворюваннями репродуктивної системи згідно архівних даних; на

проспективний етапі дослідження с початку було оцінено особливості репродуктивного здоров'я жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, наступним етапом було проведення преґравідарної підготовки перед програмами ДРТ у жінок з безпліддям на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом; останнім етапом дослідження стала оцінка клінічної ефективністі преконцепційної підготовки жінок перед програмами ДРТ з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі.

Методологічно всі розділи побудовані правильно, добре ілюстровані таблицями з використанням сучасної комп′ютерної техніки. Автор показав добре володіння не тільки функціональними методиками, але й лабораторними, особливо в плані їх інтерпретації.

На особливу увагу заслуговує останній розділ дисертаційної робота, який присвячений обговоренню отриманих результатів. Авторка проводить широку дискусію щодо порівняння власних результатів дослідження з даними вітчизняної і зарубіжної літератури, переконливо доводячи перевагу удосконаленого нею алгоритму до вирішення проблеми.

Серед власних результатів, отриманих автором, на особливу увагу заслуговують такі дані: у жінок репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, структура ІПСШ наступна: уреаплазмоз - 45,3%, хламідіоз –27,7%, трихомоніаз та гарднерелез – по 20,5%, мікоплазмоз – 11,1%, гонорея – 1,1% та сифіліс – 0,54%. Частота виникнення безпліддя при трихомоніазі становила 48,2%, мікоплазмозі – 41,2%, хламідіозі – 26,1%, уреаплазмозі – 17,2% випадків; перебіг вагітності на тлі ІПСШ ускладнився загрозою переривання при трихомоніазі в 17,2%, при мікоплазмозі – в 12,1%, при уреаплазмозі – в 7,8% випадках, при CMV інфекції звичне невиношування склало 35,0%, при інфекції HSV-2 –18,6%, при трихомоніазі – 8,4%, при мікоплазмозі – 6,2%, при уреаплазмозі – 5,7%, при хламідіозі – 4,3%, при гарднерелльозі – 0,8% випадків; видовий склад мікрофлори у пацієнток з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі: піхви – у 70,8% випадків характеризувався достовірним зниженням частоти лактобактерій, збільшенням росту умовнопатогенної мікрофлори в титрах

$\geq 10^5$ КОЕ/мл; в 60,2% випадків превалювала персистуюча урогенітальна інфекція, у 71,8% пацієнток спостерігалася асоціація облігатних анаеробів та Chlamydia trachomatis; 14,6% – комбінація різних видів умовнопатогенної мікрофлори; зміни в імунній системі показали, що рівень СН50 у І групі вагітних повільно збільшувався зі збільшенням терміну вагітності (104±3,2 і 134±5,2 у.о., відповідно); а зміни в коагуляційній системі характеризувалися підвищенням ІТП, подовженням АЧР, скороченням АЧТЧ, збільшенням концентрації ПДФФ, зменшенням рівня TxB_2 в 2 рази; та підвищенням 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$., що призвело до зростання в І групі балансу PgI_2/TxA_2 і відповідало фізіологічним потребам гемодинаміки.

Розроблений, науково-обґрунтований та впроваджений алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із ІПСШ в анамнезі перед програмами ДРТ продемонстрував свою клінічну ефективність: настання вагітності методом ДРТ у 48,6% жінок проти 41,6%, $p<0,05$; зниження репродуктивних втрат – у 2 рази, загрози переривання вагітності в 3,2 рази, загрози передчасних пологів в 1,6 рази, прееклампсії та затримки росту плода в 1,5 рази і дистресу плода в пологах в 2,2 рази.

Всі наукові положення і висновки цілком обгрунтовані, випливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції, у жінок із інфекціями, що передаються статевих шляхом в анамнезі.

Матеріали дисертації цілком відображені в 21 наукових роботах, з яких всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 – включені до міжнародної науко метричної бази Scopus, 2 тез на науково-практичних конференціях, 20 робіт самостійні. Матеріали дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів України (2019-2022 рр.).

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як на етапі до дипломної, так і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

Зауважень принципового характеру по виконаній докторській дисертації немає. В той же час, слід вказати на декілька недоліків:

- відсутність динамічного ехографічного обстеження;
- відсутність порівняльного аналізу загальноприйнятих лабораторних показників і тих, що рекомендує автор;
- відсутність практичних рекомендацій МОЗ України з проблеми, що вивчається.

Висловлені зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Також у плані дискусії виникли деякі питання, які потребують уточнення:

1. Які ІПСШ переважали в структурі захворювань у обстежених вами жінок?
2. Чи виділяли Ви захворювання чи групу захворювань з ІПСШ які найчастіше були причиною безпліддя у обстежених вами пацієнток?
3. Чи спостерігали Ви якісь психоемоційні порушення чи ускладнення у жінок з ІПСШ в анамнезі?

ВИСНОВОК

Дисертація Кротік Олени Ігорівни «Репродуктивне здоров’я жінок на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом», виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції, у жінок із інфекціями, що передаються статевих шляхом в анамнезі, шляхом розробки і впровадження алгоритму діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та під час вагітності. Автору вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності настання вагітності та зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

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 заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:
зав. відділення реабілітації
репродуктивної функції жінок
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства, гінекології імені
академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
доктор медичних наук професор А. Г. Корнацька

Особистий підпис засвідчую
Учений секретар інституту
(Міроненко О.О.)

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 10.10.2023

Вчений секретар
доктор медичних наук професор О. А. Галушко