

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Грищенко Ольги Валентинівни

на дисертаційну роботу Негрич Оксани Ігорівни

«Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом»,

подану у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.009 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»).

1.Актуальність обраної теми дисертації.

Репродуктивне здоров'я жінок є важливим чинником відтворення народонаселення, що визначає пильну увагу дослідників до питань збереження та відновлення репродуктивного потенціалу в умовах депопуляційних процесів в Україні. Зокрема, значна кількість досліджень присвячена вивченню стану репродуктивної системи у жінок з хронічною екстрагенітальною патологією, серед якої заслуговує на увагу розсіяний склероз. Розсіяний склероз – це хронічне, прогресуюче, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що розвивається переважно в осіб молодого віку, при цьому майже в два рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. Проведені в світі на сьогодні дослідження щодо особливостей репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом, впливу захворювання на менструальну функцію, розвиток гінекологічних захворювань, носять суперечливий характер. Недостатньо даних щодо розвитку порушень репродуктивного здоров'я, змін оваріального резерву, частоти безпліддя залежно від тривалості і клінічного перебігу розсіяного склерозу. Практично відсутні дані щодо поширеності сексуальної дисфункції у пацієток із розсіяним склерозом в Україні. Недостатньо досліджений вплив дисфункції щитоподібної залози, дефіциту вітаміну D на стан репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом. Вищезазначене визначає актуальність теми і мети дисертаційної роботи дисертантки – зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я, покращення якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення профілактично-лікувальних заходів на основі вивчення клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієток.

2.Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0017U001075). Дисертант є співвиконавцем НДР.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором представлені нові аспекти патогенезу репродуктивних порушень у жінок, хворих на розсіяний склероз.

Автором показано, що внаслідок недостатнього проведення консультативної роботи з планування сім'ї наслідками небажаної вагітності на тлі терапії розсіяного склерозу є штучне переривання вагітності, збільшення частоти невиношування і недоношування вагітності порівняно зі здоровим періодом життя. Доведено, що тривалість захворювання на РС корелює зі зростанням частоти порушень менструального циклу. Встановлено прямий сильний корелятивний взаємозв'язок часу розвитку і типів репродуктивних порушень з віком пацієнток, тривалістю, клінічною формою, ступенем тяжкості розсіяного склерозу.

Автором доведено, що у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу має місце дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Значною науковою новизною вирізняються дані щодо поширеності дисфункції щитоподібної залози у жінок із розсіяним склерозом, а також підтвердження ролі дефіциту вітаміну D, який зустрічається вдвічі частіше у жінок із розсіяним склерозом ніж у здорових жінок.

Автором доведено, що прояви сексуальної дисфункції корелюють із віком, тривалістю і важкістю захворювання на розсіяний склероз. Встановлено, що зниження якості життя притаманне всім пацієнткам із розсіяним склерозом, що більше виражене у жінок пізнього репродуктивного віку.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо ролі гормонального дисбалансу, дефіциту вітаміну D, дисфункції щитоподібної залози у розвитку порушень репродуктивного здоров'я і сексуальної дисфункції у жінок, хворих на розсіяний склероз.

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження порушень репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом. Результати дослідження слугують теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок із розсіяним склерозом.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Дисертанткою проведено переклад та валідацію україномовної версії «Опитувальника щодо інтимного життя та сексуальності у хворих на розсіяний склероз» (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19), який дозволяє проводити діагностику сексуальної дисфункції у жінок з розсіяним склерозом.

На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження порушень репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень, ґрунтуються на методологічно обґрунтованому дизайні та сучасних репрезентативних методах дослідження. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації, отримані на достатньому фактичному матеріалі, який представлений блоками ретроспективного і проспективного дослідження із залученням 156 пацієнток, з яких 116 із розсіяним склерозом. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою сучасних стандартних програм статистичного аналізу.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 367 посилань, з них 48 – кирилицею, 319 – латиницею. Робота ілюстрована 47 таблицями і 6 рисунками.

Вступ відображає актуальність, мету та завдання дослідження, наукову новизну, особистий внесок дисертанта.

У першому розділі дисертант представляє сучасний стан проблеми репродуктивних порушень у жінок, хворих на розсіяний склероз, наводить аналіз існуючих даних щодо клінічних особливостей розсіяного склерозу, гормональних порушень, фертильності, сексуальної функції, впливу вагітності на розсіяний склероз і розсіяного склерозу на перебіг вагітності, використання контрацепції тощо. Розділ написано літературно-науковою

українською мовою, послідовно, з висновками, що обґрунтовують актуальність і необхідність проведення дослідження.

В другому розділі «Матеріали та методи дослідження» у трьох підрозділах представлено дизайн клінічного дослідження, наведені критерії включення і виключення з дослідження, характеристики клінічних груп; детально описані методи дослідження і статистичної обробки даних дослідження; представлено ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз.

Розділ 3 присвячений клінічній характеристиці пацієнток основної когорти з розсіяним склерозом.

Аналіз анамнезу, вихідного стану здоров'я, репродуктивного анамнезу пацієнток клінічних груп засвідчив, що клінічні групи, є однорідними за анамнестичними та соціально-клінічними характеристиками. Це дозволило автору проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

Основними розділами роботи є результати власних досліджень, які представлені у розділах 4, 5, 6, 7.

У четвертому розділі автор детально провела оцінку ризику розвитку репродуктивних порушень у жінок з розсіяним склерозом залежно від перебігу основного захворювання і інших чинників.

Порівняльний аналіз гінекологічної захворюваності у жінок із розсіяним склерозом у віковому аспекті та у розрізі тривалості основного захворювання показав, що тенденція до зростання гінекологічної захворюваності спостерігається як у пацієнток раннього, так і пізнього репродуктивного віку, що однак не завжди корелює з тривалістю захворювання на розсіяний склероз. Аналіз засвідчив, що після дебюту захворювання спостерігається збільшення частоти порушень менструальної функції. Надзвичайно цінним з наукової і практичної значимості є проведений дисертанткою розрахунок відносного ризику (ВР) гіперплазії ендометрію ВР=4,75 (95% ДІ 1,667 - 13,534; NNT 7,733), персистенції фолікулів ВР=3,60 (95% ДІ 1,383 - 9,372; NNT 8,923), аномальних маткових кровотеч ВР=2,455 (95% ДІ 1,279 - 4,712; NNT 7,25), що в подальшому стало підґрунтям для розробки запропонованих заходів для попередження розвитку репродуктивних порушень. Надзвичайно важливим є встановлення факту, що для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку. Це дало автору підставу стверджувати, що профілактика порушень репродуктивного здоров'я має розпочинатись з моменту встановлення діагнозу розсіяного склерозу.

В цьому розділі також доведено, що частота безпліддя на тлі розсіяного склерозу не перевищує популяційний рівень, однак, є достовірно вище, ніж до захворювання. Автором показано, що у жінок із розсіяним склерозом є низький рівень використання надійних засобів контрацепції.

Автором доведено важливість для розробки заходів попередження сексуальної дисфункції комплексного дослідження стану мікробіоти піхви і шийки матки, оскільки встановлено, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз проявляється тенденція до зростання частоти дисбіотичних процесів геніталій. Це, на думку автора, може бути спричинене цілим рядом факторів – гормональними і нутрієнтними порушеннями, впливом хворобо-модифікуючої терапії на стан імунної системи, можливостями пацієнток дотримуватись гігієни статевих органів тощо.

Розділ 5 присвячений оцінці гормонального балансу та Д-статусу жінок з розсіяним склерозом. Встановлено, що для жінок, хворих на РС, притаманний дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчнокової системи. Це проявляється як в ранньому, та і пізньому репродуктивному періоді гіпергонадотропним станом, що свідчить про зниження відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію або гіпогонадотропним станом, що є відображенням пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу (> 10 років). Так, автором показано, що у 22,4 % жінок із РС спостерігається ідіопатична гіперпролактинемія, а клінічна картина порушень менструальної функції корелює з відносною гіперестрогенією та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея), відсутністю овуляції, недостатністю лютеїнової фази.

Важливим є встановлення дисфункції щитоподібної залози у частини пацієнток із розсіяним склерозом, а також факт, що еутиреоїдний діапазон в рамках рівня ТТГ від 0,4 до 2,5 мМо/л виявляється у них у 1,5 рази рідше, ніж у жінок контрольної групи. Узгоджуються з даними ряду авторів отримані дисертантом дані щодо дефіциту вітаміну D (88,8 %) у жінок із розсіяним склерозом, що майже вдвічі перевищує показники контрольної групи.

У 6 розділі дисертант представляє детальний аналіз сексуальної функції і якості життя у жінок основної когорти на основі використання опитувальника щодо інтимних стосунків та сексуальності у хворих на розсіяний склероз (MSISQ-19) та власного опитувальника "Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом". Автором показано, сексуальна дисфункція різного ступеню має місце у всіх пацієнток із

розсіяним склерозом і корелює із віком, тривалістю і важкістю захворювання на розсіяний склероз. Для жінок раннього репродуктивного віку з РС доведено наявність кореляційного зв'язку між фізичним здоров'ям (прямий), інтимним життям і сексуальністю (зворотній) та всіма показниками індексу сексуальної функції, а для психічного здоров'я встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку із індексом сексуальної функції в цілому, задоволеністю сексуальними стосунками та сексуальною активністю і збудженням.

Сьомий розділ присвячений оцінці ефективності диференційованих лікувально-профілактичних заходів для жінок, хворих на розсіяний склероз. Враховуючи, що ризик розвитку порушень репродуктивного здоров'я зростає з тривалістю захворювання на розсіяний склероз, а тягар порушень наростає впродовж пізнього репродуктивного періоду, запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, які слід розпочати одразу після встановлення діагнозу розсіяного склерозу.

Автором показано високу ефективність запропонованих заходів за обґрунтовано визначеними критеріями ефективності. Доцільність та ефективність консультативної роботи з планування сім'ї доведена збільшенням рівня використання ефективних методів контрацепції до 100,0 %. Зі іншими критеріями ефективності також досягнуто позитивних результатів: відновлення стану нормоценозу піхви – 94,9 %, відновлення нормального менструального циклу – 89,8 %. Лікувально-профілактичний комплекс дозволив також зменшити помірні прояви сексуальної дисфункції у 1,9 разів та покращити якість життя жінок із розсіяним склерозом в цілому у 1,2 рази.

Аналізуючи розділи власних досліджень, хочу підкреслити, що Негрич О.І. провела багатогранні дослідження, які логічно пов'язані між собою, і заслуговують на увагу в науковому і практичному плані. Всі розділи власних досліджень завершуються узагальнюючими висновками, посиланнями на публікації автора, які відображають отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» систематизовано і проаналізовано у співставленні з дослідженнями інших авторів одержані результати.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають проведені автором дослідження, базуються на фактичному матеріалі і сучасній статистичній обробці отриманих даних, відповідають завданням дослідження і засвідчують досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації базуються на даних дослідження, впровадження та оцінки ефективності діагностичних і профілактично-

лікувальних заходів щодо порушень репродуктивного здоров'я у жінок, хворих на розсіяний склероз.

При знайомстві з роботою виникло декілька зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи. Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу в цілому, хочу зазначити відсутність принципових зауважень.

Хотілося би почути в порядку дискусії відповіді дисертантки на декілька запитань.

1. Який, на Вашу думку, специфічний вплив має дефіциту вітаміну Д на стан репродуктивних органів у жінок з РС?
2. Чи є залежність репродуктивного здоров'я жінок із ступенем тяжкості та тривалістю РС?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття у журналі країни, що входить до Європейського Союзу, 7 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель, отримано 1 свідоцтво авторського права на твір.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертанткою спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження хворих, анкетування, забір матеріалу для досліджень виконувались автором особисто. Негрич О.І. самостійно проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації. У друківаних працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належали проведення обстеження хворих, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо жінок із розсіяним склерозом, забезпечено їх впровадження у практику роботи органів охорони здоров'я.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації Негрич Оксани Ігорівни є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Основні положення дисертації, розроблена методика діагностики та лікування вегетативних розладів та профілактики акушерських ускладнень впроваджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України: КНП ЛОР Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення, Львівська обласна клінічна лікарня, Волинський обласний перинатальний центр, Луцький клінічний пологовий будинок, Волинська обласна клінічна лікарня.

Результати вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

12. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Негрич Оксани Ігорівни «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія») є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове рішення і теоретичне обґрунтування важливого науково-практичного завдання сучасних акушерства та гінекології – зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я, покращення якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення профілактично-лікувальних заходів.

За актуальністю, науковою і практичною новизною, обсягом клінічних досліджень, сучасним методологічним рівнем вирішення поставлених задач і значущістю одержаних результатів дисертаційна робота Негрич Оксани Ігорівни «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів

України від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор Негрич Оксана Ігорівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»).

Завідувачка кафедри
перинатології, акушерства та гінекології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д.мед.н., професор

Підпис: 
Вчений секретар

О.В. Грищенко

