

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Жилки Надії Яківни

на дисертаційну роботу Негрич Оксани Ігорівни

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

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду

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

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Пирогова Віра Іванівна.

#### **1.Актуальність теми дисертації**

Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя, її потомства, а відповідно, здоров'я і якість життя нації. На стан репродуктивного здоров'я істотно впливає соматичне і психічне здоров'я, особливо хронічні довготривалі захворювання. За наявності тенденції до зростання загальної захворюваності в останні роки змінилася структура захворюваності осіб репродуктивного віку, збільшилась частка захворювань з хронічним і рецидивуючим перебігом, серед яких на особливу увагу заслуговує розсіяний склероз (РС).

РС часто розвивається ще до того, як жінка вийшла заміж або народила. Кількість жінок, хворих на РС, які не реалізували репродуктивну функцію, значна, що може зумовлюватися численними факторами, включаючи свідому відмову від народження дітей, психологічні чинники, гормональні зміни, розвиток субфертильності, дефіцит вітаміну D тощо. РС стає значним та зростаючим клінічним тягарем для репродуктивного потенціалу жінки, що визначає актуальність представленого дослідження. Відсутність або недостатня увага до проблем репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом підвищує ризик порушень менструальної функції, не планованої вагітності, акушерських та перинатальних ускладнень. Вкрай потрібним є вивчення ефективності і прийнятності різних методів контрацепції, дослідження сексуальної функції і якості життя пацієнток із РС для удосконалення методології надання лікувальної допомоги цій групі пацієнток

## **2.Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

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).

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо зв'язку гормонального дисбалансу, дефіциту вітаміну Д, патології щитоподібної залози з розвитком порушень менструального циклу, сексуальної дисфункції, зниженням якості життя жінок, хворих на розсіяний склероз. Доведено значимість розширеного клініко-гормонального обстеження на ранніх стадіях розвитку розсіяного склерозу для попередження репродуктивних порушень.

Критично низький рівень використання надійних, ефективних та безпечних засобів контрацепції серед жінок, хворих на розсіяний склероз підвищує ризик негативних наслідків, зокрема штучного або спонтанного переривання вагітності, що вимагає налагодження ефективного консультування з питань планування сім'ї.

## **4.Теоретичне значення результатів дослідження.**

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.**

Для практичної діяльності лікарів, які надають консультації з приводу сексуальних розладів дисертанткою забезпечено 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 результатів дослідження автором розроблено і впроваджено 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, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень, ґрунтуються на методологічно обґрунтованому дизайні та сучасних репрезентативних методах дослідження. Опрацьована значна кількість клінічного матеріалу – у дослідження залучено 156 пацієнок, з яких 116 із розсіяним склерозом.. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації, базуються на даних, отриманих в ході ретроспективного і проспективного дослідження. На сучасному рівні проведений статистичний аналіз отриманих результатів.

## **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. Робота достатньо 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. Розділ написано літературно-науковою українською мовою, послідовно, з висновками, що обґрунтовують актуальність і необхідність проведення дослідження.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертанткою представлено дизайн клінічного дослідження, наведені характеристики клінічних груп; методи дослідження і статистичної обробки даних дослідження. Один з підрозділів надає ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз.

У третьому розділі автор представляє детальну клінічну характеристику пацієнок основної когорти з розсіяним склерозом. Матеріали розділу свідчать, що клінічні групи, сформовані автором, є однорідними за анамнестичними та соціально-клінічними характеристиками, а це дозволило автору проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

Результати власних досліджень представлені у наступних чотирьох розділах.

У четвертому розділі наводиться оцінка ризику розвитку репродуктивних порушень у жінок з розсіяним склерозом залежно від перебігу основного захворювання і інших чинників.

Дисертантка переконливо на основі статистичного аналізу показала ризику розвитку порушень менструальної функції як у пацієнок раннього, так і пізнього репродуктивного віку. Автор довела, що розвиток гінекологічних захворювань не завжди корелює з тривалістю захворювання на розсіяний склероз. Привертає увагу і дуже цінним з наукової і практичної точки зору проведений дисертанткою розрахунок відносного ризику основної гінекологічної патології, пов'язаної з дисгормональними змінами - гіперплазії ендометрію, персистенції фолікулів, аномальних маткових кровотеч. Отримані дані дозволили автору обґрунтовувати обсяг і час проведення заходів зі збереження і відновлення репродуктивного здоров'я (представлено у 7 розділі). В цьому розділі також показано, що частота безпліддя на тлі розсіяного склерозу не перевищує популяційний рівень, однак рівень використання надійних методів контрацепції є недостатнім.

Суттєвою новизною вирізняються дослідження стану мікробіоти піхви і шийки матки. Автором встановлено, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз зростає частота запальних і дисбіотичних процесів геніталій.

У п'ятому розділі представлені дані дослідження гормонального балансу, Д-статусу жінок з розсіяним склерозом. Встановлено, що у жінок, як в ранньому, так і пізньому репродуктивному періоді, які хворі на РС, розвиваються різнонаправлені процеси розбалансування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Гіпергонадотропний стан свідчить про зниження відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію, гіпогонадотропний стан є відображенням пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу (> 10 років). Дисертанткою доведено, що клінічна картина порушень менструальної функції корелює з ідіопатичною гіперпролактинемією, відносною гіперестрогенією та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея), відсутністю овуляції, недостатністю лютеїнової фази.

Важливим є встановлення дисфункції щитоподібної залози у частини пацієнок із розсіяним склерозом. На увагу заслуговують отримані дисертантом дані щодо дефіциту вітаміну D (88,8 %) у жінок із розсіяним склерозом, що майже вдвічі перевищує показники контрольної групи і визначає необхідність призначення даній категорії жінок саплементації вітаміном D.

У шостому розділі дисертантка представляє детальний аналіз сексуальної функції і якості життя у жінок основної когорти, який проводила з використанням валідованого опитувальника щодо інтимних стосунків та сексуальності у хворих на розсіяний склероз (MSISQ-19) та власного опитувальника "Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом". Дослідження показало, що сексуальна дисфункція різного ступеню вираженості притаманна всім пацієнткам із розсіяним склерозом і корелює із віком, тривалістю і важкістю захворювання на розсіяний склероз.

У сьомому розділі представлена оцінка ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів для жінок, хворих на розсіяний склероз.

Дисертанткою доведено значну ефективність запропонованих заходів, які оцінювались за обґрунтованими критеріями ефективності. Ефективність консультативної роботи з планування сім'ї доведена збільшенням рівня використання надійних методів контрацепції до 100,0 %. Зі іншими критеріями також досягнуто позитивних результатів: відновлення 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.

Всі розділи власних досліджень завершуються узагальнюючими висновками, посиланнями на публікації автора, які відображають отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертанткою у порівнянні з даними наукової літератури проведено детальний аналіз отриманих результатів.

Висновки адекватно відображають проведені дослідження, базуються на отриманих даних і сучасній статистичній обробці, відповідають завданням дослідження і підтверджують досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації базуються на даних дослідження, конкретні, послідовні, обґрунтовані.

В цілому позитивно оцінюючи представлену дисертаційну роботу, хотілося би в порядку дискусії задати дисертантці декілька запитань.

1. Ви отримали надзвичайно цінні результати свого дослідження, якими необхідно доповнити практичну медицину. Яким чином на Вашу думку можливо було б впровадити Визначені Вами технології з профілактики порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом?

2. Чи були жінки з розсіяним склерозом, які завагітніли під час проведення дослідження?

### **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.

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на вітчизняних і зарубіжних конгресах і конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику (Тернопіль 2017), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), RECOOP HST Association 8<sup>th</sup> Annual Project Review Meeting (Загреб, 2017), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2019), Науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019), міжнародному симпозиумі «Immunotechnology in Medicine 2019» Innovation SMART LION (Львів, 2019), 13th Congress of the European Society of Gynecology (Відень, 2019).

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

Дисертанткою спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження, особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з обраної проблеми. 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, узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації. У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, Негрич О.І. належали проведення обстеження хворих, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертанткою 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 науково-практичне вирішення 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»).

Професор кафедри акушерства,  
гінекології та перинатології  
Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика  
МОЗ України д.мед.наук, професор

Н.Я. Жилка



МОЗ України  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА  
ЗАСВІДЧУЮ  
СЕКРЕТАР

*Н. Я. Жилка*

*Жилка*