

## **ВИСНОВОК**

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації **Негрич Оксани Ігорівни** на тему **«Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом»** на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»)

Згідно з рішенням вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 5-ВР від 30 вересня 2020 р.) комісія у складі голови фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, доцента кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, д.мед.н., доцента Паєнка Олександра Станіславовича та рецензентів: завідувача кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професора Урбанович Аліни Мечиславівни; професора кафедри акушерства і гінекології, д.мед.н., доцента Семенини Галини Богданівни проаналізувала результати виконання здобувачем наукового ступеня доктора філософії Негрич Оксани Ігорівни освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з дисертацією та опублікованими науковими працями, які розкривають основний зміст дисертації, заслухала доповідь та відповіді здобувача на запитання присутніх на фаховому семінарі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 7 від 12 жовтня 2020 року).

## **Актуальність теми дисертації**

Розсіяний склероз – це хронічне, аутоімунне, запальне, демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС) і одна з найпоширеніших причин інвалідності у людей молодого віку. На розсіяний склероз хворіють близько 2–2,5 мільйонів осіб, у тому числі 400 000 у США та 500 000 у Європі. Проблема РС надзвичайно актуальна в Україні, оскільки РС посідає 2-ге місце з інвалідизації серед хвороб нервової системи.

За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2017 році в Україні зареєстровано серед дорослого населення 20 934, що становить 55,3 на 100 тис. населення, але фактичний показник може бути набагато більшим. Щороку кількість хворих на РС збільшується в середньому на 1000–1200 осіб. Україна належить до країн з потенційно високим ризиком захворювання. Симптоми розсіяного склерозу можуть починатися в будь-якому віці, але найчастіше це період 20 - 40 років, середній вік хворих - 32 роки. Вказаний віковий діапазон - це найвищий рівень сексуальних та репродуктивних очікувань. Жінки страждають вдвічі частіше, ніж чоловіки (співвідношення становить від 1,1 до 3,0 у різних регіонах).

В Україні не було проведено досліджень щодо оцінки стану репродуктивного здоров'я жінок з розсіяним склерозом та визначення факторів ризику розвитку захворювань репродуктивної системи. Отже, комплексне наукове дослідження для обґрунтування діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо збереження та покращення репродуктивного здоров'я, сексуальної функції та якості життя жінок з розсіяним склерозом є актуальним і має значне медико-соціальне та наукове

значення для збереження репродуктивної функції та покращення якості життя пацієнтів.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Автором представлені нові аспекти патогенезу репродуктивних порушень у жінок, хворих на розсіяний склероз. Встановлено, що несприятливими наслідками непланованої вагітності на тлі терапії розсіяного склерозу є штучне переривання вагітності (ВШ=10,246; 95% ДІ 3,164 – 33,185), збільшення частоти невиношування і недоношування вагітності порівняно зі здоровим періодом життя (ВШ=4,070; 95% ДІ 1,240-13,364).

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання на розсіяний склероз корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ. Доведено, що відносний ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу складає ВР=4,880 (95% ДІ 2,623-9,077), розвитку аномальних маткових кровотеч – ВР=2,455 (95% ДІ 1,279-4,712), персистенції фолікула – ВР=3,60 (95% ДІ 1,383- 9,372), гіперплазії ендометрію ВР=4,75 (95% ДІ 1,667-13,534).

Доведено прямий сильний корелятивний взаємозв'язок часу розвитку і типів репродуктивних порушень з віком пацієнток, тривалістю, клінічною формою, ступенем тяжкості розсіяного склерозу. Встановлено, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз зростає частота дисбіотичних процесів геніталій (57,8 %). Доведено, що у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу має місце дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що проявляється в ранньому і пізньому репродуктивному періоді гіпергонадотропним (18,97 %) ( $p=0,0201$ ) або гіпогонадотропним (10,3 %) станом ( $p=0,0442$ ), у 22,4 % жінок ідіопатичною гіперпролактинемією ( $p=0,0069$ ), а клінічна картина корелює з відносною гіперестрогенією ( $p=0,025$ ) та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна

аменорея); низьким рівнем прогестерону.

Встановлено, що у 12,9 % жінок із розсіяним склерозом є порушення функції щитоподібної залози ( $p=0,0459$ ): у 4,3 % – субклінічний гіпертиреоз, у 8,6 % – субклінічний гіпотиреоз, а ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання –  $OR=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797). Доведено, що у 98,3 % жінок із розсіяним склерозом є нестача (9,5 %) або різного ступеня дефіцит вітаміну D (88,8 %) при 47,5 % у контрольній групі ( $p<0,00001$ ).

Встановлено, що легкі прояви сексуальної дисфункції мають 43,1 % пацієток із розсіяним склерозом, помірні – 24,1 %, виражені – 32,8 % жінок, що корелює із віком, тривалістю і важкістю захворювання. Прояви статевої дисфункції зростають у жінок пізнього репродуктивного віку ( $p<0,05$ ) та корелюють зі зниженням якості життя та індексом сексуальної функції ( $r=0,432$ ,  $p=0,035$ ). Встановлено, що показники якості життя у 57,8 % жінок відповідають легкій дисфункції здоров'я, а у 42,2 % жінок пізнього репродуктивного віку – вираженому зниженню якості життя.

Доведено значимість розширеного клініко-гормонального обстеження та консультування з питань планування сім'ї на ранніх стадіях розвитку розсіяного склерозу для попередження репродуктивних порушень.

### **Теоретичне значення отриманих результатів**

Дисертаційна робота є прикладним дослідженням. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування можливостей покращення стану репродуктивного здоров'я та якості життя жінок із розсіяним склерозом на основі встановлення нових патогенетичних ланок репродуктивних порушень, клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієток. 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.

### **Практичне значення отриманих результатів**

У ході виконання дисертаційної роботи здобувачем проведено переклад та валідизацію україномовної версії «Опитувальника щодо інтимного життя та сексуальності у хворих на розсіяний склероз» (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19), який дозволить 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, проведено оцінку його ефективності.

Здобувачкою розроблено, апробовано та оцінено ефективність комплексу диференційованих лікувально-профілактичних заходів, який передбачає наявність *діагностичного блоку* (комплексне гінекологічне обстеження, що включає зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки у дзеркалах, УЗД органів малого тазу; дослідження

стану мікробіоти піхви (бактеріоскопічне дослідження, за показаннями молекулярно-біологічне дослідження); дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону, АМГ (для жінок, що не реалізували репродуктивну функцію) у сироватці крові; дослідження функції ЩЗ: УЗД ЩЗ, ТТГ, Т4в, рівень АТ-ТПО у сироватці крові; визначення D-статусу організму (за рівнем 25(OH) D у сироватці крові); *профілактичного блоку* (консультування з планування сім'ї; проведення анкетування з використанням опитувальника MSISQ-19 в динаміці захворювання на розсіяний склероз для своєчасної корекції сексуальної дисфункції; підбір адекватного методу контрацепції під час проведення хворобо-модифікуючої терапії залежно від репродуктивних планів та наявної гінекологічної патології; *лікувального блоку* (корекція порушень менструального циклу; усунення дефіциту вітаміну D; відновлення нормоценозу піхви; лікування виявленої гінекологічної патології; корекція дисфункції щитоподібної залози згідно рекомендацій лікаря-ендокринолога).

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України та в практичну діяльність КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (м. Львів), КНП ЛОР Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення (м. Львів), Волинського обласного перинатального центру (м. Луцьк), Луцького клінічного пологового будинку (м. Луцьк), Волинської обласної клінічної лікарні (м. Луцьк).

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

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні

для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості хворих та використанні сучасних діагностичних, лабораторних методів досліджень: дослідження рівнів 25(OH)D, тиреотропного гормону, вільного тироксину, антитіл до тиропероксидази та тиреоглобуліну, стероїдних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, індексу вільного тестостерону), гонадотропних гормонів гіпофізу (фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, пролактину) у сироватці периферичної крові імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією; оцінка оваріального резерву з визначенням інгібіну В, антимюлеріва гормону у сироватці периферичної крові методом ІФА, бактеріоскопічне і молекулярно-біологічне дослідження виділень з піхви.

Ретроспективне дослідження базувалось на аналізі даних 140 медичних карт амбулаторних пацієток із розсіяним склерозом. У ході проспективного дослідження було обстежено 156 жінок, з яких 116 осіб, хворих на розсіяний склероз.

У дослідженні було використано декілька опитувальників, які стосувалися демографічних, клінічних та медичних характеристик, якості життя і сексуальної функції жінок із РС (MSQOL-54; MSISQ-19). Оцінка якості життя проводилась за допомогою опитувальника «Якість життя у хворих на розсіяний склероз (MSQOL-54)». Для оцінки сексуальної дисфункції використовували опитувальник щодо інтимних стосунків та сексуальності у хворих на розсіяний склероз (MSISQ-19) та власний опитувальник "Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом"

При аналізі отриманих результатів здобувачем Негрич Оксаною Ігорівною було застосовано програмне забезпечення R-Studio v 1.1.442, Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів

статистичної обробки даних.

Первинні матеріали дисертації перевірені комісією, яка була створена наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України № 3413-з від 08.12.2017 р. «Про склад комісій з перевірки первинної документації науково-дослідних робіт», у складі: голова – д.мед.н., професор Соломенчук Т.М., члени – д.мед.н., професор Склярів Є.Я., д.мед.н., професор Андріюк Л.В. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність матеріалів, на вивченні та обробці яких побудована дисертаційна робота. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати досліджень проаналізовані сучасними статистичними методами. Зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

### **Наукова обґрунтованість базових положень дисертаційної роботи**

Негрич О.І. за результатами апробації на фаховому семінарі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України не викликає сумнівів.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Усі основні результати і нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, клінічному



обстеженні пацієнток, статистичній обробці та аналізі результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей, з яких 5 опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень та 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу, 7 робіт опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародною участю та за кордоном, 1 патент на корисну модель та 1 свідоцтво на авторське право на твір.

### **Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням Негрич О.І. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету і завдання, розроблено дизайн дослідження. Негрич О.І. особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної літератури з проблем репродуктивного здоров'я у жінок, хворих на розсіяний склероз. Ретроспективний аналіз медичної документації проведено на першому етапі виконання дослідження. Клінічне обстеження пацієнток, залучених до дослідження, анкетування, забір матеріалу для досліджень виконувались автором особисто впродовж всього терміну дослідження. Дисертанткою проведено аналіз, узагальнення результатів обстежень, статистичну обробку отриманих даних, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи.

У друкованих працях, виконаних у співавторстві, Негрич О.І. 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 в практику роботи органів охорони здоров'я. проведено оцінку ефективності.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на 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» SMART LION 2019 (Львів, 2019), 13th Congress of the European Society of Gynecology (Відень, 2019). Дисертація пройшла апробацію на розширеному фаховому семінарі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 7 від 12 жовтня 2020 року).

### **Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень**

Усі дослідження проводились з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від

23.09.2009 р.

Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновками Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 23 лютого 2017 р. (протокол № 5) та 28 вересня 2020 р. (протокол № 6).

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації**

За формою та структурою дисертаційна робота відповідає усім вимогам щодо кваліфікаційної наукової праці, яка оформлена згідно з вимогами МОН України. У ході обговорення дисертації не було висунуто жодних принципових зауважень стосовно суті роботи.

### **Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота здобувача Негрич Оксани Ігорівни на тему «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор, Пирогова Віра Іванівна, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України) є завершеною науковою працею, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання сучасних акушерства та гінекології – покращення стану репродуктивного здоров'я та якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів на основі встановлення нових патогенетичних ланок

репродуктивних порушень, клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієнток.

Отримані результати дисертаційного дослідження мають наукову новизну і практичне значення для охорони здоров'я, зокрема медицини. Дисертація повністю відповідає вимогам Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 р.

## **ВИСНОВОК**

Розглянувши дисертацію Негрич Оксани Ігорівни на тему «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом» та наукові публікації, у яких висвітлено основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих зі співавторами, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вважаємо, що робота є актуальною для сучасної охорони здоров'я, зокрема медицини.

Дисертаційна робота Негрич О. І. «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом» є самостійною завершеною працею, з адекватними метою та завданнями, в якій використані сучасні методи діагностики та лабораторних досліджень. Дисертаційна робота має наукову новизну, теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я. Основні результати дослідження та отримані нові наукові дані, висновки та практичні рекомендації висвітлені в повному обсязі в наукових публікаціях, які зараховані за темою дисертації. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності. Матеріали

дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики.

Дисертаційна робота Негрич Оксани Ігорівни на тему «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом» повністю відповідає вимогам Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. та оформлена відповідно вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р. і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України подати клопотання до МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Негрич Оксани Ігорівни у такому складі спеціалізованої вченої ради:

**Голова разової спеціалізованої Вченої ради:** доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології ЛНМУ імені Данила Галицького Маркін Леонід Борисович, м. Львів.

**Рецензент:** завідувачка кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Урбанович Аліна Мечиславівна, м. Львів.

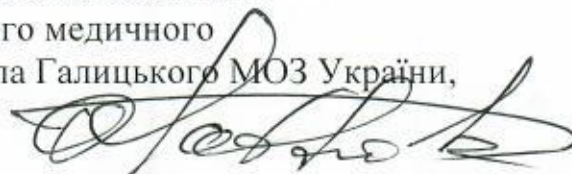
**Рецензент:** доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології Семенина Галина Богданівна, м. Львів.

**Опонент:** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти Грищенко Ольга Валентинівна, м. Харків.

**Опонент:** доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика Жилка Надія Яківна, м.Київ.

**Голова фахового семінару  
з попередньої експертизи дисертації**

доцент кафедри акушерства та гінекології  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ України,  
д. мед. н., доцент



О.С.Паснок

**Рецензенти:**

завідувач кафедри ендокринології  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ України,  
д. мед. н., професор



А.М.Урбанович

професор кафедри акушерства і гінекології  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ України,  
д. мед. н., доцент



Г.Б.Семенина

**Відповідальна за діяльність**

разових спеціалізованих вчених рад  
з присудження ступеня доктора філософії  
у Львівському національному медичному  
університеті імені Данила Галицького МОЗ України,  
к. фарм. н., доцент



І.В.Драпак

«12» жовтня 2020 року