

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Суханової Ауріки Альбертівни на дисертаційну роботу Мазур Юлії Юріївни «Особливості перебігу та профілактика рецидивування ектопії шийки матки в умовах порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**Актуальність теми дисертаційного дослідження.** Визначальним критерієм здоров'я нації на даний час є стан репродуктивного здоров'я жіночого населення. На сучасному етапі патологічні стани шийки матки займають провідне положення в структурі гінекологічної захворюваності. За результатами епідеміологічних досліджень, у кожної 4-ої пацієнтки, що звертається у медичний заклад акушерсько-гінекологічного профілю, діагностують патологію шийки матки.

Проблеми вчасної діагностики, адекватного, ефективного лікування та реабілітації пацієнток з патологією шийки матки зберігають свою актуальність для науки та практики, що зумовлено багатогранністю етіопатогенезу, високою поширеністю, негативним впливом на репродуктивне здоров'я та аспектами онкопrevenції.

Одне із перших місць серед амбулаторних гінекологічних захворювань займають фонові (доброякісні) патологічні процеси шийки матки, частка яких у структурі патології шийки матки складає від 30 до 70% залежно від контингенту обстежених пацієнток та не має тенденції до зниження. Вагоме

місце серед фонових процесів шийки матки займає і ектопія циліндричного епітелію (ЕЦЕ), що найчастіше зустрічається у молодих жінок, що не народжували, віком до 25 років, а поширеність ЕЦЕ серед жіночої популяції складає від 14% до 80%.

Незважаючи на впровадження сучасних діагностично-лікувальних технологій, частота рецидивування ЕЦЕ шийки матки залишається високою і складає до 40%. Водночас на сьогодні не існує єдиної думки щодо причин та факторів рецидивування ЕЦЕ шийки матки, потребують подальшого вивчення та систематизації наявні дані етіопатогенезу, як і уточнення ролі дисбіотичних процесів піхви і папіломавірусного інфікування (ПВІ) у виникненні рецидивів ЕЦЕ шийки матки.

Попри поширеність і онкологічну предикативність патологічних процесів ЕЦЕ шийки матки, відсутні систематизовані профілактично-лікувальні засади ведення пацієнток з ускладненою ЕЦЕ шийки матки, що визначає необхідність уточнення чинників ризику та патогенетичних особливостей рецидивування ЕЦЕ шийки матки і обґрунтування диференційованого комплексного поетапного підходу до профілактики та лікування патології.

Все вищевикладене підтверджує актуальність обраної наукової проблеми.

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

Виконана науково-дослідна робота пов'язана з планами науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, зокрема «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ держреєстрації 0114U004779, термін виконання 2014-2016) і «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 0117U001075, термін виконання 2017-2019 рр.). Дисертант є співвиконавцем НДР.

**Мета роботи** досягнута, є обґрунтованою, актуальною та передбачає підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок з дисбіозом піхви та папіломавірусним інфікуванням шляхом удосконалення та впровадження диференційованих методів профілактики і лікування.

**Завдання** дослідження методологічно правильно і чітко сформульовані, охоплюють необхідні для вирішення окреслених проблем вивчення чинників ризику та частоти рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки, з'ясування особливостей мікробіоти піхви, поширеності та тип папіломавірусного інфікування, вивчення імуно-гормональних та ехографічних особливостей репродуктивної системи у жінок з рецидивами ектопії циліндричного епітелію шийки матки, аналіз кольпоскопічних, цитологічних та морфологічних особливостей ускладненої ектопії циліндричного епітелію шийки матки, а також удосконалення, впровадження та оцінки ефективності диференційованих методів профілактики і лікування рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки, що на сьогодні є однією з основних вимог до кандидатських дисертацій.

**Наукова новизна роботи.** У дисертаційному дослідженні Мазур Ю. Ю. наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки шляхом удосконалення та впровадження диференційованих методів профілактики і лікування на основі вивчення чинників ризиків, морфологічних особливостей рецидивуючої ектопії циліндричного епітелію шийки матки, імуно-гормонального гомеостазу, особливостей соматичної і гінекологічної захворюваності пацієнток.

У роботі дисертантом розширено існуючі наукові дані щодо

поширеності та факторів ризику рецидивів ЕЦЕ шийки матки. Отримані нові дані значимості порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування у виникненні патології шийки матки. Показано, що рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки виникає на тлі кольпітів змішаної етіології зі значним поліморфізмом мікроорганізмів, ендocerвіцитів, порушень мікробіоти піхви (бактеріальний вагіноз) зі змінами рН вагінального вмісту та зменшенням пулу лактобактерій.

Встановлено взаємозв'язок рецидивів ЕЦЕ шийки матки з функціональним станом репродуктивної системи, дисбіотичними процесами піхви, величиною вірусного навантаження при папіломавірусному інфікуванні. Доповнено дані щодо імуно-гормональних та ехографічних особливостей репродуктивної системи при розвитку рецидивів ЕЦЕ шийки матки.

Розширено наявні дані щодо кольпоскопічних, цитологічних і морфологічних характеристик рецидивів ЕЦЕ шийки матки. Доведено доцільність імуногістохімічного дослідження біоптатів шийки матки при рецидиві ЕЦЕ з визначенням експресії Ki-67 і p16INK4a для виявлення пацієток з підвищеним ризиком онкологічної трансформації.

Дисертантом доведено, що рецидивуючу ускладнену ЕЦЕ слід розглядати в контексті запальних та гормональних змін як індикатор порушення репродуктивного здоров'я. Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів для жінок з рецидивом ЕЦЕ шийки матки.

**Практичне значення результатів дослідження.** Практичне значення дисертаційної роботи полягає в науковому обґрунтуванні необхідності диференційованого підходу до менеджменту пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки. Розроблено, оцінено ефективність і впроваджено диференційовані діагностично-лікувальні алгоритми лікування рецидивів ЕЦЕ шийки матки з урахуванням варіантів дисбіотичних і запальних процесів

нижнього відділу генітального тракту, імуно-гормонального гомеостазу та морфологічної характеристики ЕЦЕ шийки матки.

Результати дослідження та диференційовані діагностично-лікувальні алгоритми впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень м. Львова, Львівської та Волинської областей. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Зміст та оформлення роботи.** Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

У вступі представлено актуальність теми роботи, обґрунтовані мета і завдання дослідження, визначено предмет, об'єкт і методи дослідження, наведено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів для системи охорони здоров'я, охарактеризовано особистий внесок дисертанта, представлено інформацію стосовно апробації, структури роботи, її обсягу, висвітлення основних положень дисертаційного дослідження у публікаціях.

В огляді літератури (перший розділ) дисертанткою було встановлено, що дослідження складових етіопатогенезу ЕЦЕ шийки матки і безпосередньо її рецидивування потребують подальшого вивчення та систематизації. Потребує детального дослідження роль та вплив дисбіозу піхви, порушень імунного статусу, а також приєднання супутньої патології як можливі визначальні фактори рецидивування ЕЦЕ шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Суперечливі дані щодо оптимальної тактики ведення як неускладненої, так і ускладненої ЕЦЕ шийки матки. Поліетіологічність причин рецидивування та прогресування патологічного процесу після проведеного

раніше лікування диктують необхідність подальшого прицільного вивчення даної проблеми, що і зумовило напрямок та мету дисертаційного дослідження.

У другому розділі дисертанткою представлена методологія дослідження, що виконувалось у три етапи із залученням 122 пацієток із рецидивуючою ускладненою ЕЦЕ.

На першому етапі виконано ретроспективний аналіз медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, у яких було діагностовано вперше виявлену чи рецидив ЕЦЕ шийки матки.

На другому етапі проведено проспективне дослідження 122 пацієток з рецидивуючою ускладненою ЕЦЕ.

На третьому етапі дослідження здійснено оцінку ефективності розроблених діагностично-лікувальних заходів та впровадження їх у практику закладів охорони здоров'я.

У залежності від планованої тактики ведення проведено рандомізацію пацієток на дві клінічні групи: основну групу склала 61 пацієтка, ведення яких здійснювалось із використанням запропонованих диференційованих лікувально-профілактичних заходів, групу порівняння – 61 пацієтка, ведення яких здійснювалось у відповідності до рутинної клінічної практики. За результатами обстеження в клінічних групах були виділені підгрупи: у підгрупи 1А та 2А віднесені пацієтки з інфікуванням не більше ніж двома генотипами папіломавірусу, клінічно малозначимим вірусним навантаженням, відсутністю експресії Ki-67 та негативною реакцією на маркер p16INK4a. У підгрупи 1В та 2В відповідно були включені пацієтки з інфікуванням декількома типами ВПЛ одночасно, значимим вірусним навантаженням, експресією Ki-67 і/або фокальною реакцією на маркер p16INK4a.

Контрольну групу склали 30 жінок без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження віком від 18 до 49 років, які звертались для профілактичного огляду.

Кількість клінічного матеріалу є достатньою для отримання достовірних

даних. Методики, використані дисертанткою, є сучасними та репрезентативними.

У третьому розділі проведено ретроспективну оцінку чинників ризику рецидивування ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Дисертанткою встановлено роль у рецидивуванні ЕЦЕ наступних чинників: наявності в анамнезі 2 та більше пологів, гінекологічних захворювань дисгормонального генезу (лейоміоми матки), хронічних запальних захворювань матки та придатків, внутрішньоматкових інструментальних втручань, лапароскопічних та лапаротомних втручань на ОМТ, симптомного, маніфестативного перебігу ЕЦЕ та частих інфекційних захворювань.

Встановлено, що для рецидиву ЕЦЕ притаманний маніфестний (симптомний) перебіг та частіше поєднання із ВПЛ інфікуванням, кольпітом та цервіцитом, порушеннями стану мікробіоти піхви, проте у той же час пацієнтки схильні протягом тривалішого часу відтерміновувати лікування. Серед методів лікування, як вперше діагностованої, так і рецидиву ЕЦЕ, левову частку складала інвазійні втручання у поєднанні з переважним використанням антибактеріальних та нестероїдних протизапальних засобів.

Наведені дані обумовили необхідність пошуку оптимальних діагностичних критеріїв та розробки персоніфікованих лікувально-превентивних заходів у пацієнок з ЕЦЕ.

У четвертому розділі автором представлено клінічну характеристику обстеженої когорти пацієнок, згідно якої дослідні групи були сформовані згідно мети та завдань наукового дослідження, є однорідними за анамнестичними та клінічними особливостями, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

У п'ятому розділі наведено особливості вагінального біоценозу, цитологічної картини та папіломавірусного інфікування у пацієнок з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки.

Дисертанткою встановлено наявність інфікування ВПЛ було

діагностовано у 39,3% пацієток з рецидивом ЕЦЕ, достовірно рідше, у порівнянні із групою контролю, виявлялось інфікування одним генотипом та клінічно малозначиме вірусне навантаження ( $p < 0,0001$ ), більш ніж у третині випадків діагностовано інфікування трьома генотипами папіломавірусу. Найчастіше визначалися 16-ий (30,43%), 52-ий (16,30%) та 18-ий тип (15,22%). Найрідше визначався 39-ий генотип – у 5,43% випадків. Порушення стану біоценозу піхви і, як результат, – місцевого імунітету, з підвищенням рівня рН вагінального вмісту на тлі хронічного запального процесу у пацієток з рецидивом ЕЦЕ шийки матки створюють сприятливі умови для інфікування ВПЛ та його персистенції у подальшому, що вимагає зваженої персоналізованої комплексної тактики ведення даної когорти пацієток для досягнення максимальної ефективності лікувальних заходів.

У шостому розділі автором відображено клініко-параклінічні особливості пацієток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Дисертанткою виявлено значну частку морфологічних ознак цервіциту, що свідчить про те, що рецидив ЕЦЕ найчастіше протікає на тлі хронічного запального процесу, що, зокрема, несприятливо впливає на процеси епітелізації шийки матки; виявлені морфологічні ознаки як інфікування ВПЛ, так і наслідків його впливу, обумовлюють необхідність більш прецизійного обстеження даної когорти пацієток та ретельного, персоніфікованого вибору тактики лікування, зокрема з ціллю уникнення недоцільних інтервенційних втручань, наслідки яких формують фактори ризику повторного виникнення ЕЦЕ.

Позитивну реакцію Ki-67 встановлено у 32,79% випадків у основній групі, у 37,70% випадків - у групі порівняння. У 4,92% випадків в основній групі та 11,48% випадків у групі порівняння виявлено фокальну реакцію при дослідженні маркера p16INK4a.

Імуногістохімічне дослідження біоптатів шийки матки з визначенням маркерів p16INK4a та Ki-67 у свою чергу має важливе значення для



моніторингу стану епітелію шийки матки, дозволяє підвищити якість діагностики та обґрунтувати вибір тактики лікування.

У цьому розділі наведено обґрунтування та оцінка ефективності комплексного підходу до ведення пацієток з ектопією циліндричного епітелію шийки матки. Дисертанткою було переконливо доведено, що запропонована діагностично-лікувальна програма ведення пацієток з рецидивуючою ЕЦЕ на тлі інфікування ВПЛ та порушень біоценозу піхви дозволила забезпечити досягнення як суб'єктивного лікувального ефекту (значима редукція скарг), так і нормалізації стану біоценозу піхви, пришвидшити епітелізацію шийки матки, і у випадку застосування консервативної терапії, і у разі інвазійного лікування, сприяла підвищенню елімінації ВПЛ та, відповідно, нормалізації цитологічних і імуногормональних показників у порівнянні із традиційними схемами ведення, а також виявилась ефективною щодо превенції рецидиву ЕЦЕ.

Висновки, зроблені автором, а також практичні рекомендації сформульовано чітко, вони відображають результати, отримані автором особисто, відповідають меті та завданням дослідження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, сформульовані у дисертації, достовірні, обґрунтовані результатами проведених досліджень з використанням комплексу сучасних інформативних методів, різнобічним аналізом отриманих даних. Об'єм клінічного матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість висновків дисертаційної роботи.

**Повнота опублікованих матеріалів дисертації.** Матеріали дисертації повно відображені у 18 наукових працях, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, рекомендованих ДАК України, одна – в іноземних періодичних виданнях, 11 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів та

конференцій. Автором забезпечено широке впровадження результатів дисертаційної роботи в практику роботи акушерсько-гінекологічних закладів охорони здоров'я м. Львова, Львівської та Волинської областей.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці.** Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в навчальному процесі на етапах до- і післядипломної освіти, а також в системі безперервного професійного розвитку лікарів.

**Недоліки дисертації та автореферату і зауваження щодо їх змісту та оформлення.** Принципових зауважень у мене немає.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі питання:

1. Згідно яких критеріїв Ви встановлювали діагноз «рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки»?
2. Як корелювали результати кольпоскопічного дослідження з результатами патогістологічного дослідження?
3. Яка, на Вашу думку, цінність використаної Вами шкали оцінки кольпоскопічних ознак Swede? Яке її прикладне значення?

#### ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВИМОГАМ, ЯКІ ПРЯДУВЛЯЮТЬСЯ ДО НАУКОВОГО СТУПЕНЯ КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК

Дисертаційна робота Мазур Юлії Юріївни «Особливості перебігу та профілактика рецидивування ектопії шийки матки в умовах порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування», виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького при науковому керівництві доктора медичних наук, професора Пирогової В.І., є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливого наукового завдання сучасної гінекології, а саме підвищення ефективності лікування та зниження частоти рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок з дисбіозом піхви та

папіломавірусним інфікуванням шляхом удосконалення діагностики, лікування та профілактики патології шийки матки.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та 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 пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

Професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України  
д.мед.н., професор



МОЗ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
ЗАСВІДЧУЮ  
26.03.19

А.А.Суханова

Підпис д.мед.н., професора Суханової А.А. засвідчую.