

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора **Дзись Наталії Петрівни**, професора кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на дисертацію **Голюк Наталії Ярославівни** «Особливості патології шийки матки при застосуванні гормональних контрацептивів» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 акушерство та гінекологія.

Актуальність вибраної теми дисертації

Особливостями патології шийки матки є можливість її виникнення в будь-якому віці. Розвиток патологічних процесів може бути зумовлений вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу, локального імунітету, травмами та розривами статевих шляхів.

Використання гормональних оральних контрацептивів у жінок репродуктивного віку, зумовлює важливість вивчення впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, так як, у ряді досліджень показано, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) комбінованих оральних контрацептивів призводить до збільшення ризику раку шийки матки.

Дискутабельним залишається запитання, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК на стан шийки матки чи є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких розглядаються ранній початок статевого життя, інфекції, що передаються статевим шляхом, дисбіотичні процеси нижнього відділу генітального тракту, шкідливі звички.

Існує ряд досліджень, які заперечують кореляцію між застосуванням КОК і виникненням ЦІН, а вказують на поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендocerвіксу, що сприяє більш частому розвитку диспластичних передракових змін шийки матки і що дисбіотичні процеси

піхви також збільшують ймовірність інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, в першу чергу вірусом папіломи людини, що є одним з чинників збільшення частоти фонової та передракової патології.

Враховуючи, що питання впливу гормональної оральної контрацепції на виникнення і перебіг фонової і передракової патології шийки матки у жінок з дисбіотичними процесами піхви і папіломавірусним інфікуванням продовжують залишатись суперечливими, то оцінка ризику злоякісної трансформації, визначення послідовності й обсягу діагностичних та лікувальних заходів у жінок, які використовують гормональні контрацептиви обумовлює актуальність їх подальшого вивчення чому і присвячено дисертаційне дослідження Голюк Н. Я., яке має велике наукове і практичне значення.

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

Представлена дисертаційна робота Голюк Наталії Ярославівни «Особливості патології шийки матки при застосуванні гормональних контрацептивів» є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування порушень, профілактика, лікування і реабілітація репродуктивного здоров'я жінок у різні вікові періоди в сучасних соціально-економічних умовах Львівщини» (№ держреєстрації 0106U012668 РН.20.00.0001.06, термін виконання 2006-2010) та «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і корекція виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0111U000125, РН.20.00.0001.11, термін виконання 2011-2014). Дисертант є співвиконавцем НДР.

3. Наукова новизна досліджень та одержаних результатів

В дисертаційному дослідженні Голюк Н. Я. вперше представлено новий спосіб ведення жінок із патологією шийки матки в залежності від тривалості використання гормональних оральних контрацептивів.

Встановлено провідні чинники ризику розвитку патології шийки матки та ВПЛ-інфікування при порушенні стану мікробіоти піхви в залежності від тривалості прийому КОК.

Показано роль дисбіотичних процесів нижнього відділу генітального тракту в розвитку патології шийки матки у жінок, які вживають КОК в залежності від використання бар'єрного методу контрацепції, особливостей сексуального життя, інфікування ВПЛ.

Отримано нові дані щодо частоти і типів дисбіотичних процесів піхви у споживачів КОК.

Встановлено кореляційні зв'язки між дисбіозом піхви, частотою і типом інфікування ВПЛ та ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні КОК.

Заслуговує на увагу розроблений та обґрунтований автором оптимальний режим диференційованих лікувальних програм для жінок з патологією шийки матки, ВПЛ-інфікуванням і дисбіозами піхви, які тривало використовували гормональні оральні контрацептиви.

У роботі дисертантом доведено, що усунення дисбіотичних станів піхви, інфікування ВПЛ і ЗПСШ є більш ефективним до початку застосування гормональних оральних контрацептивів, що дозволяє попередити розвиток патології шийки матки.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані дані стосовно впливу дисбіотичних процесів нижнього відділу генітального тракту, використання бар'єрного методу контрацепції, особливостей сексуального життя, в інфікуванні ВПЛ у жінок, які вживають КОК і розвитку патології шийки матки мають велике теоретичне значення,

оскільки розкривають нові аспекти патогенезу даного захворювання що дає підстави для їх клінічного впровадження.

Вагоме теоретичне значення мають встановлені дисертантом кореляційні зв'язки дисбіозу піхви, частоти і типів інфікування ВПЛ та ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні жінками КОК.

Проведені автором результати досліджень поглиблюють знання про основні чинники ризику розвитку патології шийки матки і інфікування ВПЛ при порушенні стану мікробіоти піхви в залежності від тривалості прийому КОК.

Матеріали та теоретичні положення дисертаційної роботи широко використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в удосконаленні тактики обстеження і ведення жінок, що тривало використовують КОК.

Для практичного використання автором розроблено та запропоновано комплекс диференційованих діагностично-лікувальних заходів за наявності патології шийки матки у жінок, що застосовують гормональну оральну контрацепцію.

У кінцевому результаті розроблено комплекс діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви і інфікуванням ВПЛ, ЗПСШ показав значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($90,6 \pm 4,5 \%$), на відміну від пацієток, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК ($69,1 \pm 8,8 \%$).

Результати дисертаційного дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень закладів охорони здоров'я м. Львова та області, м. Луцьк та Волинської області, м. Чернівці, м. Києва.

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

Наукові положення, які 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.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертації оприлюднено на багатьох науково-практичних конференціях різного рівня. Результати досліджень опубліковано у 8 наукових працях (в т.ч. 1 одноосібна); 7 праць опубліковано у наукових фахових виданнях (зокрема 6 в журналах реєстраційного переліку ДАК України), 2 – у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

У вказаних публікаціях повністю відтворені наукові положення та результати дисертаційного дослідження, а також висновки, практичні рекомендації, що з них витікають.

8. Оцінка структури та змісту роботи, її завершеність та рекомендації.

Дисертаційна робота побудована за традиційною структурою, викладена на 192 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Перелік використаних джерел містить 293 посилання, з них 166 – кирилицею, 127 – латиницею і займає 30 сторінок. Робота ілюстрована 30 таблицями і 16 рисунками.

У “Вступі” аргументовано актуальність проблеми. Чітко сформульовано мету та завдання дослідження. Конкретно висвітлено положення наукової новизни дослідження і практичної значимості отриманих результатів.

Розділ 1 під загальним заголовком «**Гормональна оральна контрацепція патологія шийки матки – сучасний стан проблеми**» представлений на 25 сторінках і складається із п'яти підрозділів. Матеріал викладено логічно, послідовно, він відображає сучасні уяви про проблему, яка досліджувалась. В цій частині роботи детально висвітлені основні нерозв'язані питання проблеми, підкреслено, що на сьогодні гормональна контрацепція зберігає життя - знижує материнську смертність на 25—30%, а дитячу смертність на 40%, жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви протягом 3 років.

Автором наводяться дані про те, що одним з доведених сприятливих ефектів КОК є зниження ризику запальних захворювань органів малого тазу, обумовленим дією прогестагенного компоненту на властивості цервікального слизу, що утруднює висхідне проникнення патогенних мікроорганізмів у верхні відділи генітального тракту і значний потенціал КОК у зниженні ризику онкологічної патології - раку ендометрію, колоректального раку, раку яєчників. Акцентовано увагу на різномовні погляди взаємозв'язку раку шийки матки і застосування КОК.

Разом з тим, на основі аналізу різних літературних джерел, дисертантом вказано про те що, ефективність різних методів лікування коливається від 50 до 94%, персистенція вірусу папіломи людини більше року на тлі лікування свідчить про високий ризик розвитку або наявності значимої патології ШМ і визначає необхідність поглибленого обстеження таких пацієнтів.

Даний розділ завершується узагальнюючим резюме про окремі положення, які потребують подальшого детального вивчення і визначають необхідність наукового дослідження.

Другий розділ “Матеріали і методи дослідження” ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, структурно складається з чотирьох підрозділів, висвітлених на 11 сторінках. Представлена детальна характеристика досліджуваних груп.

Слід відзначити вдало підібраний комплекс клінічних та інструментальних методів, які дозволили різнобічно оцінити об’єкт дослідження. Лабораторні методи дослідження інформативні, відповідають завданням.

Заслуговують на увагу кольпоскопічні (Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, Ріо-де-Жанейро, 2011) та цитологічні (Термінологічна система Бетесда (2001) методи дослідження для оцінки стану шийки матки.

Третій розділ «Клінічна характеристика обстежених жінок» представлений на 20 сторінках і структурно складається з двох підрозділів.

Виявлено наявність чинників розвитку патології шийки матки у різні періоди життя, порушення гормонального гомеостазу, сексуальної поведінки, що збільшує ризик захворювань шийки матки. Проведена попередня оцінка наявності фонових і передракових захворювань шийки матки у жінок, що планують використовувати і потенційних користувачив КОК. Показано значну поширеність патології шийки матки в когорті обстежених пацієнток. Наголошено, на відсутність кольпоскопічного обстеження і регулярного цитологічного скринінгу у жінок, які використовують КОК впродовж тривалого часу. Підрозділи написані добре, з повним висвітленням поставленої задачі, гарно ілюстрований. Окремі частини написання третього розділу відображені у 3 друкованих працях.

Четвертий розділ “Особливості стану мікробіоти піхви і поширеність інфікування вірусом папіломи людини у жінок при використанні гормональних оральних контрацептивів” представлений на 22 сторінках і структурно складається з двох підрозділів.

Розділ базується на результатах обстеження, які підтверджують наявність зв'язку дисфункції місцевого імунітету та різних ступенів дисбіозу піхви. Проте, дисертантом не виявлено достовірних змін рівнів сироваткових імуноглобулінів А, М, G, що свідчить про відсутність загальної реакції гуморального імунітету на наявність дисбіотичних процесів піхви.

Заслугує на увагу значна частота виявлення ВПЛ у жінок, що впродовж 1-5 років використовують КОК, з візуально не виявленою патологією шийки матки (60,0%) при 10,7% у тих, хто планував їх використання ($p=0,0385$). В кінці розділу автор наголошує про необхідність обстеження на наявність папіломавірусного інфікування всіх жінок, які тривало використовують або збираються використовувати гормональну контрацепцію для оцінювання ризику CIN і розробки адекватних лікувальних заходів. Результати дослідження четвертого розділу відображені у 4 друкованих працях.

П'ятий розділ “Кольпоскопічна і цитологічна характеристика шийки матки у жінок, користувачів гормональних оральних контрацептивів” представлений на 10 сторінках і структурно складається з двох підрозділів і мабуть є ключовим, так як всі кольпоскопічні і цитологічні методи дослідження засвідчили значну частоту запальних змін, ознак папіломавірусного ураження та CIN I у жінок, які впродовж 3 – 5 років використовували гормональні оральні контрацептиви. Дисертант вказує на недостатній ефект загальновідомих лікувально-профілактичних заходів та пропонує удосконалити існуючі підходи до профілактики та лікування патології шийки матки при застосуванні КОК, особливо впродовж тривалого часу. За матеріалами розділу надруковано 5 наукових робіт.

В Розділі 6 «Розробка і оцінка ефективності диференційованих засад лікування патології шийки матки в умовах впливу інфікування і дисбіозів піхви у жінок, які використовували гормональну оральну контрацепцію» дисертантом доведено більш значимий позитивний ефект використання в комплексній терапії патології шийки матки препаратів, що виявляють не тільки пряму противірусну активність, але й індукторів продукції ендogenousного інтерферону (за змінами цитологічної картини, елімінацією ВПЛ, за ефективністю терапії ЗПСШ та за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ), що дало більш значимий позитивний результат у жінок з відсутністю або з невеликим терміном використання КОК (не більше 2 років), ніж проведення терапії на фоні тривалого їх застосування.

Автором доведено високу клініко-лабораторну ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ, ЗПСШ, дисбіотичними процесами піхви, які не приймали КОК в період лікування ($90,6 \pm 4,5 \%$) порівняно з пацієнтками, що тривало застосовували КОК ($69,1 \pm 8,8 \%$).

В цілому розділ написано добrotною мовою, гарно ілюстрований, відповідає поставленій задачі та статистично достовірно опрацьований.

За матеріалами розділу опубліковано 3 друковані праці у вітчизняній літературі.

Аналіз та узагальнення результатів досліджень викладено на 26 сторінках тексту де автор представляє творчий підсумок наукової роботи з інтерпретацією основних положень дисертації, які співставляються з літературними даними та пропонує досить цінні наукові та практичні підходи.

Шість **висновків** повністю відповідають змісту дисертації, логічно витікають із результатів проведених досліджень, науково обґрунтовані,

містять новизну, мають вагоме практичне значення, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Після висновків представлено шість пунктів **практичних рекомендацій**, змістовні, конкретні, можуть бути впроваджені в практику.

Загалом розділ побудований методично коректно і доказово.

Список літератури оформлений відповідно до вимог даку України, представляє сучасні джерела фахових публікацій, причому значна кількість використаних літературних джерел є зарубіжними та датовані за останні 5 років.

Отримані результати дисертаційного дослідження носять прикладний характер.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

В процесі рецензування виявлено певні недоліки дисертації, які не є істотними та не впливають на загальну високу значимість і оцінку виконаного наукового дослідження.

1. У розділі 1, що присвячений огляду літератури, періодично зустрічаються великі громіздкі речення, які доречно було б спростити з метою кращого сприйняття наведеної в них наукової інформації.

2. В окремих таблицях є скорочення, які доцільно було б розшифрувати.

3. У тексті дисертаційної роботи є окремі стилістичні погрішності та зустрічаються поодинокі орфографічні та фразеологічні помилки, невдалі вирази, повтори. Потребує доопрацювання форматування тексту, зокрема є сторінки не повністю заповненні текстом.

У плані **дискусії** хотілося б почути відповідь на такі запитання:

1. Чи залежить клінічний перебіг патології шийки матки від складу КОК?

2. Чи були хірургічні методи лікування патології шийки матки і як в такому випадку було із застосуванням КОК?

3. Чи були у Вас пацієнтки з уреа - та мікоплазмозом інфекцією, яка часто зустрічається з ВПЛ і супроводжує патологічні стани шийки матки.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Отримані результати дають підстави рекомендувати до практичного використання розроблених автором тактики ведення жінок із доброякісною патологією шийки матки при застосуванні гормональної оральної контрацепції шляхом розробки диференційованих діагностично-лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей кольпоскопічної і цитологічної картини шийки матки.

Доцільним і можливим є запровадження в навчальний процес на теоретичних і клінічних кафедрах нових даних стосовно механізмів розвитку та перебігу патології шийки матки у жінок з при застосуванні гормональної оральної контрацепції.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Голюк Наталії Ярославівни «Особливості патології шийки матки при застосуванні гормональних контрацептивів» виконана на кафедрі факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Пирогова В. І.) є завершеною науково-дослідною роботою, яка присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства та гінекології.

За актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій дисертація повністю відповідає положенню пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів»

№ 567 від 24 липня 2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

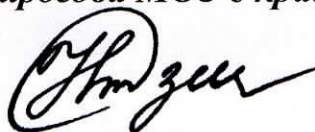
Офіційний опонент

професор кафедри акушерства та гінекології №2

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,

доктор медичних наук



Н. П. Дзісь



Підпис Дзісь Н.П.
 завіряю
Ді-Інсіт відділу кадрів
 Вінницького національного
 медичного університету
 імені М.І. Пирогова
Ст. Пирогова
 «15» 05 2018