

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Голюк Наталії Ярославівни «Особливості патології шийки матки при застосуванні гормональних контрацептивів»,
поданої до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І.Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія**

Актуальність теми дисертації. Гормональні оральні контрацептиви – найбільш часто використовуваний в світі метод контрацепції і гормонотерапії. В Україні все більше жінок використовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК) як з метою планування сім'ї, так і в зв'язку з різною гінекологічною патологією (Ганжий І.Ю, 2007; Миронюк Ю.М., 2008; Жук С.І., 2017). У той же час незважаючи на впровадження протягом останніх років нових методів діагностики і лікування, одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності займає патологія шийки матки (Воробйова Л.І., 2006; Запорожан В.М. і співавт., 2013; Татарчук Т.Ф. і співавт., 2013; Роговская С.И., 2016; Кондратюк В.К. і співавт., 2017). Характерними особливостями патології шийки матки є виникнення в будь-якому віці, тривалий перебіг, певна стадійність, схильність до рецидивування, при цьому розвиток патологічних процесів може бути зумовлений різноманітними чинниками – вірусною і бактеріальною інфекцією, порушеннями гормонального балансу, зміною біоценозу та локального імунітету статевих шляхів, травмами, розривами тощо (Прилепская В.Н., 2009; Потапов В.О. і співавт., 2013). Використання КОК як з контрацептивною, так і лікувальною метою серед широких верств жінок репродуктивного віку, зумовлює важливість продовження вивчення впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, оскільки у ряді досліджень було показано, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) КОК призводить до збільшення ризику раку шийки матки (Madeleine M.M і співавт., 2001; Moodley

J. і співавт., 2003; Hannaford P.C. et al., 2007). Залишається дискусійним, чи пов'язано це з ізольованим впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких дисбіотичні процеси нижнього відділу генітального тракту, папіломавірусне інфікування тощо (Morrison C. і співавт., 2003; de Villiers E.M., 2003; Collins S. et al, 2010; Bright P.L. et al., 2011), водночас ряд досліджень заперечують кореляцію між застосуванням КОК і виникненням CIN (Green J. et al, 2010; Berrington A. et al., 2002; Appleby P. et al., 2007; Ghanem K.G. et al, 2011).

Особливо несприятливим є поєднання хронічного запалення і проліферативних змін ендоцервіксу, що виникає при порушенні стану мікробіоти піхви. Дисбіотичні процеси піхви збільшують ймовірність інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, в першу чергу вірусом папіломи людини (Подзолкова Н.М. і співавт., 2011; Jahic M. et al., 2013; Murta E.F., 2014; Суханова А.А., 2016). Однак питання впливу тривалого прийому КОК на стан мікробіоти піхви, розвиток і перебіг патології шийки матки, ризик папіломавірусного інфікування вивчений недостатньо, питання послідовності й обсягу діагностичних та лікувальних заходів у користувачів гормональної контрацепції при патології шийки матки продовжують залишатись суперечливими, що обумовлює актуальність їх подальшого вивчення для розробки обґрунтованих превентивних і лікувальних заходів щодо патології шийки матки у даної верстви жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Дисертаційна робота 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.

Наукова новизна дослідження. У роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо оптимізації тактики ведення жінок із патологією шийки матки при застосуванні гормональної контрацепції шляхом розробки диференційованих лікувальних заходів на основі визначення маркерів порушення мікробіоти піхви, папіломавірусного інфікування та особливостей цитологічної картини шийки матки.

Уточнено основні чинники ризику, відношення шансів та відносний ризик 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, використання бар'єрного методу контрацепції, особливостей сексуального життя в інфікуванні ВПЛ у жінок, які вживають КОК і розвитку патології шийки матки.

Отримані нові дані щодо частоти і типів дисбіотичних процесів піхви у споживачів КОК. Встановлено кореляційні зв'язки дисбіозу піхви, частоти і типів ВПЛ інфікування з ризиком розвитку патології шийки матки при застосуванні КОК. Отримані результати дозволили розширити наявні дані щодо патогенезу патології шийки матки на тлі тривалого прийому КОК та науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних і лікувальних заходів.

Обґрунтовано оптимальний режим диференційованих лікувальних програм для жінок з патологією шийки матки, ВПЛ-інфікуванням і дисбіозами піхви, які тривало використовують гормональну контрацепцію.

Доведено, що усунення дисбіотичних станів піхви, інфікування ВПЛ і ЗПСШ є більш ефективним до початку застосування гормональної контрацепції, що дозволяє попередити розвиток патології шийки матки.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення жінок, що тривало використовують КОК.

Обґрунтовано, розроблено та впроваджено комплекс диференційованих діагностично-лікувальних заходів за наявності патології шийки матки у жінок, що застосовують гормональну оральну контрацепцію.

Результати 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.Київа. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львів

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 робіт, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота 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** 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 у публікаціях.

В огляді літератури (перший розділ) дисертанткою проведено детальний

аналіз світової та вітчизняної літератури з досліджуваної проблеми, яка стосується двох надзвичайно важливих аспектів акушерсько-гінекологічної науки і практики – гормональної оральної контрацепції і патології шийки матки. Дисертанткою проаналізовано сучасні підходи до діагностики і лікування патології шийки матки, враховуючи, що ця патологія займає одне з провідних місць у гінекологічній патології, а з огляду на ризики онкологічної патології привертає увагу як практиків, так і науковців. Питання взаємозв'язку оральної гормональної контрацепції, що використовується все ширше жінками від пубертату до перименопаузи, і патології шийки матки залишається спірним, дисертанткою проаналізовано різні аспекти даної проблеми. Відмічено важливість використання гормональної контрацепції для збереження репродуктивного здоров'я жінок, критично оцінено дані літератури щодо взаємозв'язку різних аспектів папіломавірусного інфікування і КОК,.

У другому розділі дисертанткою представлена методологія дослідження, що виконувалось у три етапи із залученням 134 жінок, які використовували або бажали розпочати використання КОК з контрацептивною метою.

На першому етапі проводилась порівняльна оцінка чинників ризику розвитку патології шийки матки, поширеність інфікування ВПЛ, стан біоценозу піхви, частота та вид патології шийки матки у жінок, які не використовують та використовують гормональну контрацепцію.

Другий етап передбачав розробку лікувально-профілактичних заходів для попередження або усунення патології шийки матки і оптимізації можливості використання КОК з метою запобігання непланованої вагітності.

На третьому етапі здійснено впровадження і оцінка ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Згідно мети і завдань наукового дослідження автором первинна рандомізація пацієнток проводилась на основі тривалості використання КОК.

І групу (I) склали 70 жінок, які на момент включення у дослідження

приймали монофазні КОК протягом 1-5 років. Тривалість прийому КОК була підставою розподілу пацієток на підгрупи: пацієтки I-A підгрупи (40 жінок) приймали низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, які містили 30 мкг етінілестрадіола і 150 мкг дезогестрела/левоногестрела протягом 3 – 5 років, пацієтки I B підгрупи (30 жінок) приймали аналогічні низькодозовані КОК протягом 1 - 2 років.

У II групу (II) увійшли 64 жінки, у яких застосування КОК розпочиналось з часу включення у дослідження.

Контрольну групу (K) склали 25 жінок віком до 30 років, які звернулись для проведення профілактичного огляду, без гінекологічної та соматичної патології на момент обстеження.

Кількість клінічного матеріалу є достатньою для отримання достовірних даних. Методики, використані дисертанткою, є сучасними і репрезентативними.

У третьому розділі дисертанткою представлена клінічна характеристика жінок, користувачів гормональної оральної контрацепції. Показано, що порушення менструальної функції, дисгормональна патологія репродуктивної системи, особливості репродуктивного анамнезу (оперативні пологи, самовільне і штучне переривання вагітності) є наслідками і, водночас, проявами порушень гормонального гомеостазу, що збільшує ризик захворювань шийки матки користувачів КОК.

Медико-соціальний анамнез обстеженої когорти користувачів гормональної контрацепції дозволив автору встановити наявність вагомих чинників ризику патології шийки матки та генітального інфікування – ранній початок статевого життя (50,8 %), непостійність статевих контактів (44,0 %), наявність декількох статевих партнерів (23,7 %), відсутність використання бар'єрної контрацепції (83,6 %).

Проведений Н.Я.Голюк клінічний аналіз засвідчив як однорідність за клінічними та анамнестичними особливостями визначеної когорти пацієток,

так і наявність чинників розвитку патології шийки матки у різні періоди життя у користувачів КОК, що дало підставу продовжувати заплановані дослідження.

Надзвичайно важливим є встановлення автором відсутності у реальній клінічній практиці використання кольпоскопічного та цитологічного обстеження для виявлення патологічних змін шийки матки у користувачів КОК. Серед пацієнок, які довший час використовували гормональну контрацепцію, кольпоскопічне обстеження і регулярний цитологічний скринінг проходили лише 12,5% - 32,9 % пацієнок.

Дана ситуація призводить до відсутності верифікації фонових захворювань шийки матки і, відповідно, обґрунтованих лікувальних втручань, що є одним з чинників ризику онкологічної патології шийки матки. Автором встановлено, що для жінок, які є користувачами КОК впродовж 1-5 років характерним є ранній початок статевого життя (50,0 %), раннє менархе (22,8 %), вихідні порушення менструального циклу (27,1 %), непостійність статевих партнерів (54,3 %), фонові і передракові захворювання шийки матки в анамнезі (17,1 %), відсутність використання бар'єрного методу (74,3%), висока частота візуально виявляємої фонові патології шийки матки (78,6 %) ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Отже, візуальна оцінка стану шийки матки без використання кольпоскопії і цитологічного обстеження, що на практичному рівні проводиться у 67,1 % жінок, користувачів КОК більше 1-5 років, не може вважатися достатньою для визначення змін шийки матки і розробки лікувальних заходів.

Для проведення верифікації та диференційної діагностики змін шийки матки, яка була виявлена при візуальному обстеженні, дисертанткою проводилось вивчення стану мікробіоти піхви, діагностика ІПСШ і ВПЛ-інфікування, результати яких представлені у четвертому і п'ятому розділах роботи.

Вивчення зв'язку між тривалістю використання КОК і розвитком

дисбіотичних процесів піхви показало наявність прямого сильного зв'язку за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,471$.

Таким чином, автор довела, що тривалість використання КОК прямо пов'язана з розвитком дисбіотичних процесів піхви, однак слід враховувати, що наявність хоч і прямого, але відносно сильного зв'язку, свідчить про необхідність урахування впливу інших чинників на розвиток дисбіотичних процесів.

Вивчення поширеності папіломавірусного інфікування у обстеженої когорти жінок, представлене дисертанткою у цьому розділі, показало, достатньо високу загальну частоту ВПЛ інфікування у когорті обстежених жінок - 45,9% і надзвичайно важливо, що зі збільшення тривалості використання КОК зростала кількість жінок, у яких одночасно виділяли по – 4 різних типа ВПЛ. Як засвідчують результати дослідження, найчастіше у жінок з патологією шийки матки, які є користувачами КОК, виявляються високоонкогенні 16 тип ВПЛ (26,4%) і 18 тип ВПЛ – (19,4%), тоді як частота виявлення інших типів ВПЛ не перевищувала 13,8 %. Цікаві дані отримані Голюк Н.Я. щодо вірусного навантаження ВПЛ, оскільки це дає змогу оцінити ризик розвитку CIN I, відповідно, провести превентивні заходи: клінічно значиме вірусне навантаження було виявлено автором у 38,4 % випадках, а підвищене вірусне навантаження з високим ризиком CIN – у третини ВПЛ-інфікованих жінок (30,1%).

Результати кольпоскопічного та цитологічного обстеження користувачів КОК, представлені у 5 розділі показали, що у жінок, які використовують гормональну оральну контрацепцію протягом 1-5 років, поширеність фонові патології шийки матки складає 78,6% при 56,3% у жінок, які ніколи не приймали КОК ($p=0,0051$). Серед патології шийки матки у користувачів КОК переважають ектопія циліндричного епітелію шийки матки (28,6 %), цервіцити (14,2 %), рубцеві зміни шийки матки (17,1 %), лейкоплакія (7,1 %), CIN I (5,7 %), тоді як у жінок, які не використовували КОК, ектопія циліндричного

епітелію шийки матки зустрічалась у 1,83 рази рідше при однаковій частоті запальних уражень (цервіцитів) шийки матки при відсутності змін, характерних для CIN I.

Дослідження стану вродженого імунітету, проведені автором, підтвердили наявність зв'язку дисфункції місцевого імунітету та різних ступенів дисбіозу піхви та ВПЛ інфікування.

На основні даних, що свідчать про значну поширеність патології шийки матки, дисбіотичних процесів піхви та інфікування ВПЛ і іншими збудниками, що передаються статевим шляхом у жінок, користувачів КОК, дисертантом запропонована діагностично-лікувальна тактика з диференційованим застосуванням антибактеріальної, протівірусної, імуномодулюючої та пробіотичної топічної і системної терапії, детальна характеристика й оцінка ефективності якої міститься у 6 розділі.

Застосування діагностично-лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, дисбіотичними процесами піхви і інфікуванням ЗПСШ і ВПЛ показало значно вищу ефективність терапії до початку застосування КОК ($p=0,039$): за даними цитологічного обстеження ефективність терапії склала у жінок, що використовують КОК протягом 1-5 років 58,7% при 85,9% за відсутності прийому КОК ($p=0,0196$), за елімінацією ВПЛ – відповідно 62,0 % і 86,4 % ($p=0,0337$), за ефективністю терапії ЗПСШ – 93,4% при 76,6 % відповідно ($p=0,036$), за динамікою зниження вірусного навантаження ВПЛ – 79,2% при 96,7 % відповідно ($p=0,0343$). В середньому клініко-лабораторна ефективність диференційованих лікувальних заходів у жінок з патологією шийки матки, інфікуванням ВПЛ і іншими ЗПСШ та дисбіотичними процесами піхви, які отримували лікування на тлі тривалого прийому КОК, склала $69,1 \pm 8,8$ % при $90,6 \pm 4,5$ % у жінок, які не приймали КОК в період лікування ($p=0,0399$).

Висновки, зроблені автором, і практичні рекомендації сформульовані чітко, відображають результати, отримані автором особисто, відповідають меті

і завданням дослідження.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Наукові положення та результати досліджень базуються на достатній кількості клінічного матеріалу. Дисертантом використано чималу інформаційну базу: сучасні репрезентативні методи дослідження, статистичний аналіз даних, за допомогою яких здійснено досягнення мети і вирішення завдань дослідження.

Вважаю, що викладені автором наукові положення і висновки є об'єктивними, виваженими та достовірними.

До дисертаційної роботи є деякі зауваження:

1. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні неузгодженості, технічні помилки

2. Частина об'ємних таблиць можна було спростити, розбивши на декілька послідовних таблиць.

Аналізуючи дисертацію в цілому, необхідно зазначити, що матеріал дослідження викладений логічно, послідовно, літературно-науковою українською мовою, а висловлені зауваження не є суттєвими і не зменшують цінність роботи.

Однак в порядку дискусії хотілось би задати Голюк Н.Я. деякі запитання:

1. Які асоціації високо- та низькоонкогенних типів ВПЛ найчастіше зустрічалися у жінок досліджуваних груп?

2. Яку тривалість та періодичність обстеження Ви рекомендуєте жінкам користувачам КОК після лікування патології шийки матки?

**ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ
ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ.**

На основі вищевикладеного, можна зробити висновок, що

дисертаційна робота *Голюк Наталії Ярославівни* «Особливості патології шийки матки при застосуванні гормональних контрацептивів», є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що представляє новий підхід до вирішення актуального завдання сучасної гінекології. За актуальністю, науковою і практичною новизною, обсягом клінічних досліджень, сучасним методологічним рівнем вирішення поставлених задач робота, кількістю фахових публікацій, відповідає вимогам п.11 „Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

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



А.А. Суханова
МОН УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
ЗАСВІДЧУЮ
ПЕРШИЙ СЕКРЕТАР
15.03.18