

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, доцента кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Бондаренко Наталії Петрівни

на дисертаційну роботу **Нагірняк Світлани Володимирівни**

«Діагностика та оптимізація лікування безпліддя у жінок при поєднанні вильвовагінальних та цервікальних інфекцій»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Нагірняк Світлани Володимирівни присвячена надзвичайно важливій і практично значущій проблемі сучасної акушерсько-гінекологічної науки - удосконаленню діагностики та лікування безпліддя у жінок при поєднанні вильвовагінальних та цервікальних інфекцій.

Актуальність обраної теми визначається кількома взаємопов'язаними обставинами. По-перше, безпліддя залишається однією з провідних медико-соціальних проблем, що виходить далеко за межі суто клінічного питання. Воно впливає на якість життя жінки, стабільність сім'ї, психоемоційний стан подружньої пари, а в сучасних умовах України має ще й виразний демографічний вимір. По-друге, хронічні інфекційно-запальні процеси нижніх відділів генітального тракту належать до тих патологічних станів, які часто перебігають малосимптомно, рецидивують, тривало залишаються недооціненими, однак можуть істотно впливати на репродуктивний прогноз.

У клінічній практиці поєднання вильвовагінальних та цервікальних інфекцій є не винятком, а доволі поширеним варіантом перебігу патологічного процесу. Бактеріальний вагіноз, рецидивний вильвовагінальний кандидоз, хронічний цервіцит, HPV-асоційовані зміни шийки матки, бактеріально-вірусні та бактеріально-грибкові мікст-інфекції нерідко існують одночасно, взаємно

підтримують одне одного і формують несприятливе мікросередовище для реалізації фертильності.

Безперечною перевагою дисертаційної роботи є те, що авторка не розглядає інфекції нижніх статевих шляхів як локальну або другорядну патологію. У роботі запропоновано ширше, патогенетично обґрунтоване бачення: поєднані вульвовагінальні та цервікальні інфекції трактуються як багаторівневий інфекційно-асоційований процес, що охоплює вагінальний мікробіоценоз, шийку матки, локальну і системну імунну відповідь, оксидативну рівновагу та морфофункціональний стан ендометрія.

Саме така постановка проблеми є особливо цінною, оскільки в репродуктивній медицині сьогодні дедалі більшого значення набуває не лише факт ерадикації збудника, а відновлення повноцінного репродуктивного мікросередовища. Для жінки з безпліддям важливо не тільки усунути інфекційний агент, а й відновити умови, за яких можливі нормальний транспорт сперматозоїдів, імплантація, ранній розвиток вагітності та зниження ризику повторних репродуктивних невдач.

Отже, тема дисертаційної роботи є актуальною, своєчасною, клінічно обґрунтованою та має безпосереднє значення для практичної діяльності акушерів-гінекологів, репродуктологів, лікарів жіночих консультацій і фахівців центрів репродуктивної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

- Дисертаційна робота виконана відповідно до планової наукової тематики кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» з терміном виконання 2017–2025 років. Це свідчить про відповідність дослідження актуальним науковим напрямкам кафедри та його інтеграцію в загальну проблематику охорони репродуктивного здоров'я жінок.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій

Дисертаційна робота виконана на належному науково-методичному рівні. Авторкою чітко сформульовано мету дослідження - підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок із безпліддям при поєднанні вульвовагінальних та цервікальних інфекцій на підставі комплексного вивчення клінічних, мікробіологічних, імунологічних, оксидативних та морфофункціональних механізмів порушення фертильності й розроблення диференційованого алгоритму профілактично-лікувальних заходів.

Поставлені завдання логічно випливають із мети дослідження і охоплюють усі ключові аспекти проблеми: аналіз сучасних наукових даних, вивчення клініко-анамнестичних особливостей пацієнток, оцінку стану вагінального мікробіоценозу, імунологічних і цитокінових змін, ролі оксидативного стресу, морфофункціонального стану шийки матки та ендометрія, а також визначення ефективності диференційованого лікування.

Дизайн дослідження є достатньо продуманим. У роботі обстежено 180 жінок репродуктивного віку від 20 до 42 років, серед яких 150 пацієнток мали безпліддя на тлі хронічних інфекційно-запальних процесів нижніх відділів генітального тракту, а 30 жінок увійшли до контрольної групи. Основна вибірка була розподілена залежно від клінічного фенотипу інфекційного процесу, що дозволило не лише описати загальні закономірності, а й оцінити особливості перебігу вульвовагінального, цервікального та поєданого вульвовагінально-цервікального ураження.

У роботі застосовано комплекс сучасних методів дослідження: клініко-анамнестичні, мікробіологічні, молекулярно-біологічні, імунологічні, біохімічні, кольпоскопічні, ультразвукові, гістероскопічні, цитоморфологічні та математично-статистичні. Такий багаторівневий підхід дозволив авторці оцінити не лише наявність інфекційного чинника, а й його патогенетичний вплив на репродуктивну систему.

Особливо важливо, що дисертація не зводиться до формального порівняння схем лікування. Авторка послідовно простежує шлях від хронічного інфекційного процесу до порушення мікробіоценозу, імунної дезадаптації,

оксидативного стресу, змін шийки матки та ендометрія, а далі - до кінцевого клінічного результату, тобто відновлення репродуктивної функції.

Достовірність отриманих результатів забезпечена достатнім обсягом клінічного матеріалу, адекватним розподілом пацієнток на групи, використанням інформативних методів обстеження та застосуванням статистичної обробки. Висновки дисертації є логічними, відповідають завданням дослідження, достатньо аргументовані та мають практичну спрямованість.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у поглибленні сучасних уявлень про патогенез безпліддя у жінок при поєднанні вульвовагінальних та цервікальних інфекцій.

Авторкою обґрунтовано, що ця патологія не повинна розглядатися як сума окремих інфекційних епізодів. Ідеться про багаторівневий патологічний процес, у якому взаємодіють дисбіоз, хронічне запалення, порушення місцевого імунітету, оксидативний дистрес, зміни шийки матки та функціональна неповноцінність ендометрія.

Вагомим результатом є уточнення ролі вагінального дисбіозу в розвитку репродуктивної дисфункції. Авторкою показано, що провідною рисою патологічного стану є не лише виявлення окремих мікроорганізмів, а глибока дестабілізація вагінального мікробіоценозу, втрата лактобацилярної домінації та формування бактеріально-грибкових і бактеріально-вірусних асоціацій. Це має істотне значення для клінічної практики, оскільки пояснює високу частоту рецидивів і недостатню ефективність стандартних підходів, орієнтованих лише на ерадикацію збудника.

Суттєвим науковим внеском є дослідження імунологічної складової інфекційно-асоційованого безпліддя. Підвищення прозапальних цитокінів, зниження показників клітинної цитотоксичності та порушення мукозального захисту свідчать про формування стійкого імунного дисбалансу. Саме цей дисбаланс може бути одним із ключових чинників персистенції інфекційного процесу та порушення імплантаційного потенціалу.

Окремої уваги заслуговує встановлення ролі оксидативного стресу. Авторка показала, що підвищення рівня малонового діальдегіду та зниження загальної антиоксидантної активності є важливими маркерами несприятливого метаболічного середовища для ендометрія. Це дозволяє пов'язати хронічне запалення нижніх відділів генітального тракту з порушенням ендометріальної рецептивності.

Новизною роботи є також наукове обґрунтування диференційованої лікувальної тактики. Запропоновано патогенетично орієнтований підхід: застосування озонотерапії при бактеріально-дисбіотичному та рецидивному фенотипі, cridanimod - при вірус-асоційованих і бактеріально-вірусних мікст-інфекціях, антиоксидантної підтримки - при виражених ознаках оксидативного дистресу та ендометріальної недостатності.

Таким чином, наукова новизна дисертації полягає не лише в отриманні окремих клініко-лабораторних результатів, а у формуванні цілісної концепції інфекційно-асоційованого безпліддя, яка має реальне практичне застосування.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у розширенні уявлень про механізми формування безпліддя у жінок із поєднаними інфекціями нижніх відділів генітального тракту. Робота демонструє, що порушення репродуктивної функції формується не внаслідок одного ізольованого фактора, а через послідовне та взаємопов'язане залучення вагінального мікробіоценозу, шийки матки, імунної системи, оксидативної рівноваги та ендометрія.

Практичне значення полягає у розробленні адаптованого алгоритму профілактично-лікувальних заходів для жінок із безпліддям при поєднанні вульвовагінальних та цервікальних інфекцій. Запропонований алгоритм є клінічно цінним, оскільки дозволяє відійти від уніфікованого лікування всіх пацієнок і перейти до диференційованої тактики залежно від провідного клініко-патогенетичного фенотипу.

Особливої уваги заслуговує репродуктивна спрямованість запропонованого підходу. Авторка оцінює ефективність лікування не лише за зменшенням симптомів або нормалізацією лабораторних показників, а й за

частотою настання клінічної вагітності. Це є принципово важливим, оскільки для пацієнтки з безпліддям кінцевою метою лікування є не лише клінічна ремісія, а реальна можливість реалізації репродуктивної функції.

Практичні рекомендації, сформульовані у роботі, можуть бути використані у діяльності жіночих консультацій, гінекологічних стаціонарів, амбулаторних центрів, а також центрів репродуктивної медицини. Вони мають прикладний характер, є зрозумілими для клініциста та можуть бути адаптовані до реальної медичної практики.

Оцінка змісту дисертаційної роботи та її завершеності

Дисертаційна робота має класичну структуру, викладена послідовно, логічно та на належному академічному рівні. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, розкрито наукову новизну, практичне значення та особистий внесок здобувачки.

Перший розділ присвячений сучасним уявленням про роль вульвовагінальних і цервікальних інфекцій у формуванні жіночого безпліддя. Авторка послідовно аналізує поширеність проблеми, роль інфекцій нижніх статевих шляхів, вплив вагінального дисбіозу, цервікальних інфекцій, імунологічних та молекулярних механізмів порушення імплантації.

Другий розділ містить характеристику матеріалів і методів дослідження. У ньому представлено дизайн роботи, критерії включення та виключення, методи обстеження, лікувальні підходи та статистичну обробку отриманих результатів.

У третьому розділі наведено клініко-анамнестичну та мікробіологічну характеристику обстежених жінок. Авторка переконливо показує, що пацієнтки з інфекційно-асоційованим безпліддям мають обтяжений репродуктивний анамнез, високу частоту рецидивної урогенітальної патології та суттєві порушення вагінального мікробіоценозу.

Четвертий розділ присвячений імунологічним, цитокіновим та оксидативним механізмам формування безпліддя. Саме цей розділ дозволяє зрозуміти, чому хронічне інфекційне запалення може мати тривалий негативний вплив на імплантаційний потенціал.

П'ятий розділ висвітлює ендоскопічні, цитоморфологічні та морфофункціональні особливості репродуктивного тракту. Авторка обґрунтовує, що шийка матки та ендометрій є не ізольованими структурами, а послідовними ланками єдиного патологічного процесу.

Шостий розділ присвячений ефективності диференційованого лікування, відновленню репродуктивної функції та адаптованому алгоритму профілактично-лікувальних заходів. Цей розділ є практично найбільш важливим, оскільки демонструє клінічну завершеність дослідження.

Дисертація викладена на 185 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 20 таблицями та 14 рисунками, список використаних джерел містить 280 позицій, з них 126 кирилицею та 154 латиною. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, зокрема 2 статті у журналах, індексованих у базі даних Scopus, 3 статті у фахових виданнях України категорії Б, одна стаття є одноосібною.

Повнота викладу результатів у наукових публікаціях

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно висвітлені у наукових публікаціях здобувачки. Тематика опублікованих праць відповідає змісту дисертації та відображає її ключові напрями: інфекційно-асоційоване безпліддя, клініко-мікробіологічну ефективність лікування, молекулярно-імунологічні механізми впливу хронічних інфекцій, застосування озонотерапії, імуномодулювальної терапії та персоналізованих стратегій збереження фертильності.

Дані щодо академічної доброчесності

Дисертаційна робота містить результати власних досліджень здобувачки. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів супроводжується посиланнями на відповідні джерела. Ознак академічного плагіату, фабрикації

або фальсифікації результатів, які могли б поставити під сумнів самостійність і достовірність роботи, не встановлено.

Зауваження та дискусійні питання

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Робота виконана на належному науково-методичному рівні, має завершений характер і вагоме практичне значення.

Разом із тим, у порядку наукової дискусії доцільно поставити дисертантці такі запитання:

1. Які критерії Ви вважаєте найбільш важливими для вибору персоналізованого лікувального модуля: мікробіологічний профіль, імунологічні показники, оксидативний статус чи морфофункціональний стан ендометрія?

2. Чи може запропонований Вами алгоритм бути використаний як етап прегравідарної підготовки перед програмами допоміжних репродуктивних технологій, і які категорії пацієнток, на Вашу думку, мають від нього найбільшу клінічну користь?

Зазначені питання мають уточнюючий характер і не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційного дослідження.

Висновок

Дисертаційна робота Нагірняк Світлани Володимирівни «**Діагностика та оптимізація лікування безпліддя у жінок при поєднанні вульвовагінальних та цервікальних інфекцій**» є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому вирішено актуальне науково-практичне завдання сучасного акушерства, гінекології та репродуктології - підвищення ефективності діагностики й лікування безпліддя у жінок із поєднаними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведених досліджень, достовірністю отриманих результатів, повнотою їх висвітлення у друкованих працях та рівнем наукового обґрунтування висновків дисертація відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової

спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка, **Нагірняк Світлана Володимирівна**, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

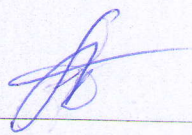
Офіційний опонент:

доцент кафедри акушерства і гінекології № 1

Національного медичного університету

імені О. О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор



Наталія БОНДАРЕНКО

