

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
 професора Диндар Олени Анатоліївни
 на дисертаційну роботу Дорогої Олени Петрівни
«Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми
матки у жінок репродуктивного віку»,
 поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.009
 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені
 П.Л. Шупика МОЗ України
 на здобуття наукового ступеня доктора філософії
 в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
 (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України Яроцька Ірина Володимирівна.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Лейоміома матки залишається однією з провідних проблем сьогодення, що обумовлено значною поширеністю і тенденцією до збільшення частоти даної патології з прогресуючим перебігом, порушенням менструальної, секреторної, статевої, генеративної функцій у пацієнток репродуктивного віку. Частота лейоміоми матки складає 95 % всіх доброкісних пухлин жіночих статевих органів.

На сьогоднішній день існує багато дискутабельних та недостатньо вивчених питань щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу захворювання, критеріїв прогнозування рецидивування та малігнізації пухлини. Лейоміома матки залишається найбільш частою причиною оперативних втручань у гінекологічні практиці, складаючи 80 % планових операцій. Призначена гормональна терапія не завжди призводить до очікуваного результату, що може свідчити про недостатньо вивчене патогенетичне підґрунття, зокрема взаємозв'язок гормонального гомеостазу та стану рецепторного апарату в гормонзалежних структурах. Також не завжди враховуються гістологічні типи пухлин, що мають різний проліферативний потенціал, внаслідок чого вони можуть потребувати іншого тактичного підходу до лікування.

Вищевикладене свідчить про необхідність розробки нового підходу до вибору методу лікування і контролю ефективності гормонотерапії в комплексному лікуванні лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Рішенню цих завдань присвячена робота Дорогої О.П., що дає підставу зробити висновок про її актуальність.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему: «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, програвідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095) та плану науково-дослідних робіт відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Розробка, вдосконалення та впровадження методів діагностики і лікування жінок перименопаузи із патологією репродуктивної системи на тлі ендокринопатій».

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором на основі проведенного комплексного клінічного, інструментального, морфологічного та імуногістохімічного дослідженів у жінок репродуктивного віку визначено нові ланки патогенезу розвитку різних типів лейоміом матки.

Вперше встановлено взаємозв'язок між ступенем порушення гормонального гомеостазу та особливостями клінічного перебігу лейоміом матки у жінок репродуктивного віку.

У роботі вперше системно вивчено морфологічні та імуногістохімічні особливості структури лейоматозних вузлів з урахуванням показників чутливості рецепторного апарату матки до статевих стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку.

Вперше доведено та науково обґрунтовано необхідність впровадження диференційованої етапної системи ведення жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки з урахуванням сучасних методів діагностики стану гормонального гомеостазу і застосування патогенетично обґрунтованих методів корекції, що безперечно, дозволило покращити якість життя та збереження і відновлення репродуктивного потенціалу даного контингенту жінок.

Вперше визначено, що жінкам які планують вагітність після проведення хірургічного лікування доцільно застосовувати клініко-морфологічно обґрунтовану гормонотерапію, з урахуванням даних динаміки гормонального гомеостазу та імуногістохімічного дослідження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Автором визначено клініко-морфологічні особливості в залежності від

характеру змін гормонального балансу та локалізації лейоматозних вузлів у жінок репродуктивного віку.

Розроблено та впроваджено рекомендації щодо тактики ведення жінок репродуктивного віку хворих на лейоміому матки, враховуючи диференційований етапний підхід із застосуванням хірургічних та медикаментозних методів корекції. Автором визначено, що терапія має бути диференційованою і залежати від наявних факторів ризику, стану соматичного здоров'я жінок репродуктивного віку, супутньої гінекологічної патології, кількості та розміру лейоматозних вузлів, їх анатомічної будови і розташування.

Імуногістохімічне дослідження рецепторного апарату матки дозволило виявити більшу кількість патогенетичних варіантів лейоміоми матки, ніж проведення морфо-гістологічного дослідження, що посприяло розробці і впровадженню етапної патогенетично обґрунтованої системи ведення жінок репродуктивного віку до, під час та після хірургічного лікування.

5. Практичне значення результатів дослідження.

На підставі результатів комплексного клініко-лабораторного та морфо-функціонального обстеження розроблено та впроваджено в практику патогенетично обґрунтовану систему заходів післяопераційного реабілітаційного ведення жінок з можливістю застосування гормонотерапії в залежності від чутливості рецепторного апарату тканин лейоміоми матки, що в подальшому забезпечило підвищення ефективності лікування, знижено частоту побічних реакцій та рецидивів, сприяло відновленню репродуктивної функції.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертациї.

Положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертaciї, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні з застосуванням принципів доказової медицини. Автором використано сучасні методики дослідження, отримано достовірні результати. Наукові висновки, рекомендації сформульовані у дисертaciї, одержані на фактичному матеріалі. Методи статистичного аналізу, які було використано в роботі адекватні.

При аналізі отриманих результатів автором Дорогою Оленою Петрівною було застосовано статистичну обробку клінічного матеріалу за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, Statistica 7.0 та Statistica 8.0 for Windows. Статистичний аналіз результатів досліджень проведено на сучасному рівні, коректно.

Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основній та контрольній групі, групі порівняння, а також у підгрупах дослідження достатнім обсягом спостережень.

Автор підійшов методично вірно до вирішення поставлених завдань, сформульованих в дисертації, послідовно виконуючи всі етапи дослідження. Після вирішення поставлених задач, автор розробив новий підхід до вибору тактики ведення хворих на лейоміому матки жінок репродуктивного віку після оперативного втручання, таким чином, зробивши суттєвий внесок в одну із важливих проблем сучасної гінекології. Висновки і практичні рекомендації, представлені в роботі, науково обґрунтовані та тісно пов'язані з результатами досліджень.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсяг дисертації, зауваження щодо оформлення.

Наукова робота викладена українською мовою на 131 сторінці комп'ютерного тексту. Дисертація побудована згідно нових вимог та складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літературних джерел, розділу матеріалів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, в тому числі аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій і додатків. Дисертація ілюстрована 21 малюнком і 26 таблицями. Список використаних джерел містить 210 літературних посилань на 18 сторінках: 101 кирилицею і 109 латиницею.

Матеріали дисертації викладено послідовно, із дотриманням наукового стилю написання. Дисертація написана літературною мовою, грамотно.

Вступ дисертації відображає актуальність проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, надано загальну характеристику роботи.

Перший розділ містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний літературною мовою, в традиційному стилі. В огляді літератури автор розкриває сучасний стан проблеми лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку в сучасній гінекологічній практиці та нові наукові погляди на перспективу її вирішення.

Серед використаних матеріалів та методів дослідження, описаних у другому розділі, слід відмітити вдалий методологічний підхід до застосування комплексу сучасних, високоінформативних методів дослідження – клінічних та спеціальних.

У третьому розділі висвітлена клінічна характеристика обстежених жінок. Проведений аналіз соціально-побутових умов, спадковості, екстрагенітальної патології, перенесених захворювань у дитячому, підлітковому та дорослому віці, акушерського та гінекологічного анамнезу дозволив встановити, що лейоміома матки переважно буває не єдиним гінекологічним захворюванням і найчастіше поєднується з запальними хворобами жіночих статевих органів, гіперплазією

ендометрію, злуковою хворобою органів малого тазу. Лейоміома матки стає причиною порушення репродуктивної функції, що проявляється непліддям, невиношуванням та недоношуванням вагітності.

Четвертий розділ присвячено вивченю стану гіпофізарно-оваріальної системи у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Автором проведено визначення гормонального гомеостазу у обстежених пацієнток на основі вивчення гонадотропної активності гіпофізу та рівня статевих стероїдних гормонів. Встановлено, що показники рівнів досліджуваних гормонів у жінок з лейоміомою матки в багатьох випадках не виходили за межі референтних значень, проте діагностичну цінність мають перш за все не абсолютні показники, а оцінка динаміки їх змін.

У п'ятому розділі надано результати ехографічних та гістероскопічного методів діагностики та лікування лейоміом матки у жінок репродуктивного віку. Автором вивчено особливості ехоскопічної картини та встановлено діагностичні критерії лейоміоми матки при застосуванні УЗ-дослідження та гістероскопії. Доведено, що гістероскопія та гістерорезектоскопія є сучасними малоінвазивними ефективними методами діагностики та лікування субмукозної лейоміоми матки, що дозволяють провести діагностичні та лікувальні маніпуляції (біопсія ендометрію, видалення субмукозних вузлів, поліпектомія) під візуальним контролем.

У шостому розділі розглянуто та проаналізовано стан ендо- та міометрію на основі морфологічних та імуногістохімічних досліджень. Встановлено, що застосування імуногістохімічного дослідження дозволяє виявити значно більше патогенетичних варіантів рецепторної насиченості лейоматозних вузлів, ніж традиційне гістологічне дослідження. Проведено наукове обґрунтування вибору тактики диференційованої гормонотерапії лейоміоми матки. За даними автора в залежності від типу порушень чутливості рецепторного апарату проведено патогенетично обґрунтований вибір гормональної терапії обстежених жінок.

У сьомому розділі змістовно проведено оцінку ефективності запропонованого автором лікування у жінок репродуктивного віку в динаміці спостереження за результатами клінічних та інструментальних обстежень. Дисертантом показано, що запропонована схема лікування, яка призначалась за результатами визначення чутливості прогестеронових та естрогенових рецепторів видалених тканин, довела більш значну ефективність в аспекті відновлення репродуктивної функції та зменшення акушерських ускладнень.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Публікації за матеріалами дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

- За якими критеріями Ви включали жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки субмукозної локалізації до групи дослідження?
- Які критерії відбору жінок, хворих на субмукозну лейоміому матки, слугували для проведення гістерорезектоскопії?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 9 статей, з них 2 – одноосібно. Зокрема 6 статей у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 – в закордонному періодичному науковому виданні, 1 – в закордонному наукометричному виданні SCOPUS, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу, з напряму, за яким підготовлено автором дисертацію. Крім того опубліковано тези доповіді і стендову доповідь в матеріалах науково-практичних конференцій та отримано патент на нововведення.

Основні положення дисертації та результати наукових досліджень повідомлені й обговорені на міжнародних конгресах з репродуктивної медицини (м. Москва, РФ, 2012 рік); німецько-українських конгресах «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (Україна – Німеччина) у 2018 та 2019 роках; науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (2013 рік); «Статеві розлади: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції» (Львів, 2016); науково-практичній конференції «Здоров'я жінки ХХІ» (м. Київ, 2019).

9. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.

Мета і завдання дослідження сформульовані дисертантом разом з науковим керівником – Яроцькою Ірною Володимирівною. Автор самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Клінічні спостереження та обстеження проведено з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі результатів. Спільно з науковим керівником

обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросесності (академічного plagiatу, самоплагiatу, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного plagiatу, самоплагiatу, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Дорогої Олени Петрівни на тему: «Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» встановлено, що при комп’ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного plagiatу в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Дорогої Олени Петрівни є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, розроблена методика діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку впроваджені у практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Академічного Медичного Центру м. Києва, КНП «Київський міський пологовий будинок №3».

Результати проведених Дорогою Оленою Петрівною досліджень включені в програму лекцій та практичних занять Клінічної лікарні «Феофанія», на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Дорогої Олени Петрівни на тему: «Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Дорогої Олени Петрівни «Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної гінекології, є закінченим науковим дослідженням, яке містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – удосконалення методу гормонотерапії пацієнток з урахуванням клініко-морфофункциональних особливостей та чутливості рецепторного апарату на тлі динаміки гормональних змін сприяє благоприємному перебігу вагітності та пологів.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Дорогої Олени Петрівни «Клініко-морфологічне обґрунтування гормонотерапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та її автор Дорога Олена Петрівна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України

О. А. Диндар

