ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук Єфіменко Ольги Олексіївни на дисертаційну роботу Бондарук Ольги Ярославівни «Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу у жінок з безпліддям», поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.005 при Національному університеті охорони здоров'я України 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: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Камінський В'ячеслав Володимирович.

Актуальність теми дисертації.

Захворювання шийки матки посідають важливе місце серед захворювань жіночої статевої сфери і є дуже актуальною медико-соціальною проблемою. Значне поширення даної патології визначає соціальне значення, а тенденція до збільшення її частоти, прогресивний перебіг захворювання, тяжкість його, а також великий ризик малігнізації визначають медичне значення проблеми.

Передпухлинні захворювання шийки матки – одна з поширених і найбільш доступних для діагностики форм геніальної патології і, тим не менше, дуже часто захворювання діагностується пізно, без урахування можливої наявності інфекційного чинника.

Цитологічне дослідження епітелію шийки матки і сьогодні займає основне місце в цервікальному скринінгу, не зважаючи на всі сучасні знання про роль віруса папіломи людини (ВПЛ) і запропонованих на сьогодні алгоритмів використання ВПЛ- тестування.

Для оцінки залозистого епітелію шийки матки, згідно класифікації Бетесда, виділено: атипові клітини залозистого епітелію неясного значення, атипові залозисті клітини з підозрою на неоплазію, аденокарцинома in situ, аденокарцинома.

Дослідження атипових клітин залозистого епітелію неясного значення є актуальним та значущим завданням, з яким дисертант блискуче справився в даній дисертаційній роботі. Адже AGC-NOS згідно класифікації Бетесда – це залозисті клітини, які демонструють ядерну атипію, яка, очевидно, перевищує реактивні або ж репаративні зміни, але не має однозначних ознак аденокарциноми. Враховуючи велику ймовірність клінічних захворювань, простого динамічного спостереження за даною категорією жінок очевидно не достатньо. На відміну від жінок з атиповими

клітинами плоского епітелію неясного значення (ASCUS), значний відсоток жінок з AGC-NOS будуть мати передпухлинні захворювання цервікального каналу, патологію ендометрія, залозистого епітелія маткових труб, інтраепітеліальні неоплазії важкого ступеня, аденокарциному, а це в свою чергу є факторами ризику виникнення безпліддя у жінок репродуктивного віку.

Згідно клінічних протоколів затверджених МОЗ України, чітких алгоритмів діагностики та лікування даної патології немає. Згідно рекомендацій наведених в провідних іноземних протоколах - даних вкрай мало, а алгоритм дій обмежений цервікальним кюретажом з подальшим гістологічним дослідженням.

Алгоритм ведення жінок з атипією клітин залозистого епітелію неясного значення та безпліддям розроблений дисертантом дозволяє чітко, послідовно, використовуючи запропонований цитологічний скринінг, цервікогістероскопію, досконало розуміючи етіопатологічні фактори, провести диференційну діагностику даної патології та провести прицільне лікування патологічної ділянки, що в свою чергу збільшує можливість настання вагітності .

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

Дана наукова робота є фрагментом НДР Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Визначення ролі коморбідних станів в процесі формування безплідного шлюбу для оптимізації заходів по збереженню репродуктивного, соматичного здоров'я жінок та їх потомства», термін виконання 2017-2019рр., № державної реєстрації 0117U 002470.

Автор була співвиконавицею та виконувала фрагмент роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Розглядаючи основні риси наукової новизни представленої кандидатської дисертації, необхідно відзначити, що автором встановлено частоту (6,9 %) доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям.

Уточнені фактори ризику даних патологій. Доведено, що основним етіопатогенетичним чинником доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям є наявність вірусу папіломи людини - 65,0 % (18 тип і йому подібних (45 і 39) - 38,7 %, 16 тип і йому подібних (31, 33, 35, 52, 58) -9,6 %, 45 тип - 18,3 %), особливо при асоціації з інфекціями, що передаються статевим шляхом - 40,0 %.

Вперше запропоновано використання цитоморфологічного дослідження ядер атипових клітин неясного значення, яке визначає тактику ведення таких жінок, що підтверджено майже 100% співпадінням із даними гістологічних заключень стосовно локалізації патологічних процесів ендометрію та ендоцервіксу.

Уточнені лабораторні, імуногістохімічні, сонографічні з доплерометрією та цервікогістероскопічні особливості при доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям.

Доповнені дані щодо ролі порушень стану імунітету та судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу при доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям.

Дисертантом розроблено новий комплекс діагностичних та лікувальних заходів при доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям. що включає новий метод диференційованого підходу на основі проведення цитоморфологічного дослідження ядер атипових клітин неясного значення з подальшою біопсією патологічної ділянки під ендоскопічною візуалізацією, гістологічне дослідження та комплексне лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з безпліддям.

Практичне значення результатів дослідження.

Робота має вагоме практичне значення, що обумовлено наданими рекомендаціями по факторам ризику розвитку доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям.

Для діагностики та визначення тактики лікування запропоновано використання доступного для виконання цитоморфологічного дослідження ядер атипових залозистих клітин неясного значення, цервікоскопічне, цервікогістероскопічне, лабораторне та гістологічне дослідження.

Для лікувальних установ та практикуючих лікарів розроблений алгоритм поетапного обстеження жінок з безпліддям та наявністю атипових клітин неясного значення з метою профілактики та лікування доброякісниих та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології УДІР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

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

Проведений детальний аналіз представленої кандидатської дисертації показав, що всі наукові положення та висновки повністю обґрунтовані, витікають з вмісту роботи. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних

спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та малюнки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації.

Дисертація побудована за класичним принципом: вступ, аналіз сучасного стану проблеми, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список із 205 використаних літературних джерел. Завдання, які стояли перед дисертантом, новизна та практична цінність роботи визначені і обгрунтовані у вступі роботи. Аналіз сучасного стану проблеми повністю висвітлює досліджувану тему. Критичний підхід до аналізу даних літератури дозволив автору виявити відсутні ланки в даній проблемі та визначити задачі роботи і методи їх вирішення. Слід при цьому підкреслити достатньо глибоке знання проблеми, вміння автора критично оцінювати дані літератури та узагальнювати їх. Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» - описаний дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення жінок в дослідження, клінічна характеристика та розподіл жінок за групами), описані методи загальних та спеціальних клінічних, інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. В розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

В третьому розділі автором проведений аналіз факторів ризику виникнення доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним і наглядним матеріалом та завершується резюме.

Основними розділами роботи є результати власних досліджень (4, 5, 6). В них автор детально дослідила стан імунної, судинно-тромбоцитарної та прокоагулянтної ланок гемостатичної системи при доброякісних та передпухлинних процесах залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям. Визначила найбільш суттєві лабораторні, сонографічні, цервікогістероскопічні, гістологічні та імуногістохімічні показники для діагностики доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій у жінок з

атипією клітин неясного ґенезу та безпліддям. Встановила цитоморфологічні ознаки атипових залозистих клітин неясного, виділила критерії для діагностики та лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям. Розробила комплекс заходів діагностики і лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям, визначила ефективність запропонованого комплексу.

Характеризуючи, в цілому, розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Бондарук О. Я. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Кожний розділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

В обговоренні результатів дослідження автор дає їх стислий підсумок та свою оцінку, порівнюючи їх з даними інших дослідників. Висновки та практичні рекомендації витікають з отриманих даних дослідження, сформульовані чітко, аргументовано і є логічним завершенням роботи.

Теоретична та практична значимість виконаної роботи дозволили автору широко впровадити результати досліджень в практику.

По матеріалам дисертації опубліковано 12 статей, з них 2 – одноосібно, 1 – англійською мовою, 9 статей у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку, 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших країн, які входять до Європейського Союзу , 2 статті з наукових виданнях України, що індексується Scopus та отримано 2 патенти на нововведення

Основні положення роботи представлено на з'їздах, пленумах, конгресах та науково-практичних конференціях акушерів-гінекологів. Зміст автореферату та опублікованих робіт повністю відображають всі положення дисертації.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.

Зауважень принципового характеру немає. Серед несуттєвих недоліків можна виділити наступні:

1. Розділи власних досліджень дещо перевантажені таблицями та рисунками.
2. У тексті є окремі орфографічні, стилістичні і друкарські помилки.

Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертації та наукової і практичної цінності роботи в цілому.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Чому в Вашій роботі використовувався саме цей цитоморфологічний метод?
2. Яка діагностична цінність цервікогістероскопії при патології залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям?

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

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником – Камінським В'ячеславом Володимировичем. Автор самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Бондарук О. Я. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Бондарук Ольги Ярославівни «Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям», 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 плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Бондарук Ольги Ярославівни є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Проведені дослідження дозволили розробити та впровадити ефективний алгоритм поетапного обстеження жінок з безпліддям та наявністю атипових

залозистих клітин неясного значення метою профілактики та лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій. Результати роботи Бондарук О.Я. використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика, в практичній медицині Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини та у відділенні планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології клініки УДІР НМАПО імені П.Л. Шупика.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Бондарук Ольги Ярославівни «Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям» відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертація Бондарук Ольги Ярославівни **«Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям»** подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»), є завершеною самостійною науководослідною працею, в якій на основі проведених глибоких комплексних досліджень отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову проблему щодо зниження частоти виникнення доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям шляхом удосконалення сучасних методів діагностики та лікування цих патологічних процесів.

Сукупність розроблених теоретичних положень і практичних рекомендацій можна кваліфікувати як досягнення в розвитку перспективного наукового напрямку в акушерстві та гінекології по забезпеченню рішення актуальної проблеми щодо можливостей та методів прогнозування, профілактики і лікування паталогічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу. Беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота «Діагностика, лікування доброякісних та передпухлинних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безпліддям» повністю відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеню 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 Бондарук Ольга Ярославівна повністю заслуговує

присвоєння наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
старший науковий співробітник
відділення ендокринної гінекології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені О. М. Лук'янової НАМН України» О. О. Єфіменко

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ