

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Яроцького Миколи Євгенійовича

на дисертацію Флаксемберг Майї Аркадіївни "ЛЕЙОМІОМА МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ЛІКУВАННЯ, РЕАБІЛІТАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ)", поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 - акушерство та гінекологія

Актуальність обраної теми дисертації

Охорона репродуктивного здоров'я населення України має вагомое демографічне і медично-соціальне значення, особливо враховуючи зниження рівня народжуваності, погіршення показників фертильності та зростання частоти ранніх втрат вагітності.

Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я після консервативного і хірургічного лікування жінок з гіперпроліферативними процесами матки набуває особливого значення в умовах гострої демографічної кризи в Україні. Актуальність цієї проблеми також обумовлена тим, що в структурі гінекологічної захворюваності гіперпроліферативний синдром статевих органів посідає друге місце після запальних процесів геніталій. Середня вікова його поширеність становить від 30 до 70 %.

Найбільш розповсюдженою доброякісною пухлиною жіночих статевих органів, частота якої у жінок репродуктивного віку складає 20-50 % є лейоміома матки.

Не зважаючи на досягнення цитогенетики, молекулярної біології, ендокринології та імунології у вивченні патогенезу лейоміоми матки багато запитань залишаються не вирішеними, зокрема питання профілактики та оптимізації методів лікування лейоміоми матки, спрямованих на збереження репродуктивного потенціалу жінок.

Стрімкий розвиток негативних репродуктивно-демографічних процесів та довготривалий від'ємний приріст населення в сучасному суспільстві обумовлюють високу актуальність проблеми репродуктивного здоров'я.

Велика увага до лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку в сучасній гінекології обумовлена тим фактом, що дана патологія займає перше місце в структурі всіх гінекологічних захворювань. Ускладнення даного захворювання, такі як мено- і метрорагії, наявність больового синдрому, симптоми здавлювання прилеглих органів значно погіршують самопочуття і знижують якість життя жінок у віці активної професійної і соціальної діяльності і часто призводять до порушень репродуктивної функції.

З'являється все більше фактів, які доводять важливість негормональних впливів, що опосередковано регулюють патологічні проліферативні процеси в статевих органах. Одним із перспективних напрямків розвитку сучасної медичної науки є дослідження молекулярних та біохімічних факторів прогнозу, що дозволить розробити нові підходи до прогнозування розвитку та перебігу гіперпроліферативних процесів. Необхідність вивчення молекулярно-генетичних передумов розвитку міоми матки обумовлена відсутністю цілісного уявлення про етіологію і патогенез даного захворювання, ефективних методів профілактики і лікування, спрямованих на збереження репродуктивного потенціалу жінок.

Наявність лейоміоми матки не тільки призводить до порушень репродуктивного здоров'я жінок, стає причиною безплідності, але може впливати на якість життя пацієнтки через появу надмірних маткових кровотеч, больового синдрому та порушень функції суміжних органів.

З іншого боку, за наявності лейоміоми матки відзначається ускладнений перебіг вагітності, високий ризик репродуктивних втрат, аномалій пологової діяльності та післяпологових ускладнень.

Таким чином, уточнення патофізіологічних механізмів розвитку лейоміоми матки, пошук ефективних методів лікування та їх вплив на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку є актуальним напрямком сучасної гінекології.

Зв'язок дисертаційного дослідження з державними та галузевими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14U003086), «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17U004535).

Новизна дослідження та отриманих результатів

Автором вперше на підставі результатів клінічних, ендокринологічних, морфологічних, імуногістохімічних, бактеріологічних, ехографічних досліджень виділено два принципово різних підходу до вибору метода лікування лейоміоми матки (ЛМ): з урахуванням індивідуального стану рецепторного апарату ендометрія та рівня бактеріальної контамінації статевих шляхів і стандартного уніфікованого підходу.

Доведено, що вказані варіанти розвитку ЛМ істотно різняться за механізмами розвитку, клінічними проявами, морфологічною структурою і, відповідно, чутливістю до різних методів лікування.

В роботі значну роль відведено виявленню доклінічних ознак, або факторів ризику розвитку лейоміоми матки у жінок фертильного віку, які можуть спричиняти порушення репродуктивного здоров'я: соціально-економічні фактори, стан мікробіоценозу урогенітальних органів та імунітету, психоемоційна адаптація жінок, морфологічні особливості ендометрія та лейоматозних вузлів і нейроендокринні механізми регуляції репродуктивної системи жінки.

Особливої уваги заслуговує те, що в представленій роботі досліджені молекулярно-генетичні та епігенетичні фактори розвитку лейоміоми матки,

вплив поліморфізмів генів рецепторів статевих гормонів та апоптозу на ризик виникнення захворювання і перебіг патологічного процесу.

Впровадження в практику диференційованої поетапної системи діагностичних та лікувальних заходів у жінок з ЛМ підвищать ефективність лікування безплідності та будуть використовуватися в лікувально-профілактичних закладах України.

Тобто, опираючись на особливості патогенетичного походження ЛМ, автор довела необхідність диференційованого підходу до вибору лікувальної тактики та розробила конкретний діагностичний та лікувальний алгоритм, який перевірила та підтвердила на практиці.

Отже, наукова новизна дисертаційної роботи Флаксемберг Майї Аркадіївни є безсумнівною.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Заслуговують особливої уваги результати порівняльної оцінки діагностичної значимості різних методів дослідження стану ендометрія. Автор переконливо обґрунтувала порядок використання існуючих загальноприйнятих методів діагностики ЛМ, визначила діагностичні преференції.

Переконливо доведено, що стан біоценозу статевих шляхів у жінок з лейоміомою матки здійснює вплив та, при наявності запальних захворювань, змінює експресію рецепторів ендометрія, що обумовлює необхідність проведення обов'язкового скринінгу на інфекції пацієнток з ЛМ та корекцію терапевтичних заходів.

Важливе значення для практичної гінекології можуть мати запропоновані диференційно-діагностичні критерії вибору методу лікування, які дозволяють не тільки поліпшити результати консервативного лікування, але й запобігти поліпрагмазії, марних витрат на патогенетично необґрунтоване, а тому й неефективне лікування.

Створення методики підходу до вибору лікарського засобу з урахуванням індивідуальної чутливості шляхом використання вже втіленої у практичну діяльність методики імуногістохімічного дослідження рецепторного апарату ендометрія також обумовлює практичну значущість роботи.

Ще одним позитивним чинником є висока ефективність запропонованого алгоритму вибору метода лікування, що розширює можливості органозберігаючої терапії лейоміоми матки та сприяє збереженню репродуктивного потенціалу даної категорії жінок.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків

і рекомендацій

Вірогідність результатів дослідження обґрунтовано достатньою кількістю матеріалу та відповідністю методів дослідження цілі та завданням роботи.

Для вирішення поставлених завдань реалізовано поетапний комплекс досліджень. На першому етапі в результаті ретроспективного аналізу 7731 історій хвороб жінок, що лікувалися у відділенні гінекології Хмельницького обласного перинатального центру.

Також проведений ретроспективний аналіз 4510 історій хвороб пацієнток відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для жінок з лейоміомою матки, що потребували хірургічного втручання.

На другому етапі проведено комплексне обстеження 308 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки, серед яких 192 хворих склали хірургічну, а 116 пацієнток – консервативну групи.

Використані методи дослідження адекватні меті та завданням роботи, відповідають сучасному рівню розвитку медичної науки. Обстежена достатня кількість жінок, що дозволило в повному обсязі провести заплановане

дослідження відповідно до поставлених завдань. Тобто, використані в роботі методи досліджень та їх об'єм відповідають сучасним вимогам.

Оцінка змісту дисертації

Дисертацію побудовано за загальноприйнятим стандартом та відповідно вимогам. Робота складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, списку літератури.

В першому розділі дисертації Флаксемберг Майа Аркадіївна представила огляд сучасних наукових поглядів на патогенез та розповсюдженість лейоміоми матки, можливості лікування.

Приведено обширні відомості вітчизняних і зарубіжних авторів (загалом 314 джерел), які освітлюють сучасне поняття патології лейоміоми матки, етіопатогенез, клініку і діагностику.

У розділі 2 приведено перелік матеріалів дослідження і використані наукові методи, які відповідають поставленим завданням на сучасному науковому рівні. Слід зазначити творчий характер дослідниці. Клінічні дослідження 192 пацієнтів за спеціальною схемою, доповнені УЗ та гістероскопічними дослідженнями. Вона не обмежилась вивченням морфологічного та імуногістохімічного стану ендометрія та міометрія, а ще й визначила бактеріально-вірусну контамінацію статевих шляхів, яка сприяє морфологічній перебудові їх структури.

У 3 розділі надані дані щодо клінічного перебігу захворювання на великій кількості пацієток та дуже ретельному аналізі.

У 4 розділі, присвяченому психоемоційному стану жінок з ЛМ та патологією молочних залоз, представлені дуже цікаві дані щодо мультифакторіальності цієї патології.

Розділ 6 присвячений стану біоценоза статевих шляхів, дослідниця виявила патогенетичні умови фібротичних змін ендометрія та міометрія та стану його рецепторного апарату, довела необхідність обстеження та лікування бактеріально-вірусної контамінації та ретельного гормонального обстеження.

Особливої уваги заслуговує розділ 7, де визначені стан гормональної та проліферативної активності ендометрію та біометрія із застосуванням найсучасніших методик. Безумовно, дані щодо індивідуального стану рецепторного апарату ендометрію та біометрія потребують перегляду загальноприйнятого уніфікованого підходу до вибору лікарських препаратів та пояснюють неефективність лікування у 50 - 65%.

Безумовний науковий інтерес викликає розділ 8, де викладені сучасні молекулярно-генетичні дослідження щодо механізмів виникнення ЛМ на самому високому методологічному рівні.

Тому, безперечний інтерес і важливе клінічне значення має розділ 9, де міститься патогенетичне обґрунтування вибору методу лікування та приводяться порівняльні дані результатів лікування за методикою індивідуального та стандартизованого алгоритмів.

Доведено, що втілення сучасних діагностичних методик дозволяє обґрунтовано вибрати адекватну лікувальну тактику в кожному конкретному випадку при патології ЛМ.

Обговорення результатів дисертації логічне, містить короткий виклад сучасних досягнень в діагностиці та лікуванні патології ендометрію та біометрія, клінічне значення змін біоценозу статевих шляхів у розвитку порушень архітекtonіки ендометрію. Дуже чітко дисертант виділяє різну діагностичну цінність УЗД та гістероскопії, доводить скринінговий характер сонографії. Визначає необхідність патогенетичного індивідуального підходу до лікування. Саме цей патогенетичний підхід характеризує єство ґрунтовних власних досліджень.

Автором роботи застосовано перспективний метод лікування, а саме – УЗ – абляція лейомаиозних вузлів, ефективність якого залежала від правильного і ретельного відбору пацієнток для даного виду лікування. Позитивна динаміка регресу об'єму лейоматозного вузла після процедури ультразвукової абляції відзначена у всіх пацієнток, протягом 6 місяців.

В цілому узагальнення результатів дослідження та їх обговорення є логічним підсумком наукової роботи, в якому автор продемонструвала

здатність до аналізу. Робота написана грамотно, добре оформлена, читається з інтересом. Висновки і практичні рекомендації чіткі та науково обґрунтовані.

Недоліки змісту та оформлення дисертації

Поряд з незаперечними позитивними сторонами дисертації, а також за наявністю рішення комплексу важливих наукових та практичних питань, виникають деякі зауваження.

У розділі 5, присвяченому особливостям анатомо-функціонального стану органів малого тазу за даними ультразвукового та гістероскопічного дослідження, має місце зайва деталізація. Зрозуміло бажання автора презентувати весь отриманий матеріал, але внаслідок цього глава перевантажена цифрами. Їх кількість можна було б скоротити без значного ушкодження для змісту роботи.

Ці самі зауваження відносяться і до розділу 4, яка присвячена стану біоценоза статевих шляхів жінок з ЛМ.

До недоліків слід віднести окремі невдалі словосполучення. Також зустрічаються окремі друкарські помилки. Деякі заключення наприкінці розділів не дуже конкретні. Відмічені недоліки не є принциповими, і вони не зменшують цінності роботи.

У порядку дискусії виникають деякі запитання.

1. За вашими даними, найчастішою патологією, яка виявлялася у жінок з ЛМ, є гіперпластичні процеси ендометрія та поліпи при патогістологічному дослідженні. Чим, на Вашу думку, це обумовлено? Чи існує патогенетичне підґрунтя або це випадковість?

2. Ви переконливо продемонстрували слабку або помірно виразливу експресію рецепторів до стероїдних гормонів в лейоматозних вузлах та ендометрії, що пояснює неефективність терапії деякими гормональними препаратами та високий відсоток рецидивів процесу після проведеного лікування. Тому, на Вашу думку, які саме гормональні препарати слід призначати з урахуванням тактики лікування та репродуктивних намірів пацієнток?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Флаксемберг Майї Аркадіївни " Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування, реабілітація репродуктивної функції " є закінченою роботою, що виконана на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних методів діагностики.

Дисертація представлена на 307 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єкту та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури, що містить 314 найменувань. Дисертація ілюстрована таблицями, графіками та малюнками.

В дисертації сформульована мета роботи та визначенні задачі, що необхідно вирішити для її досягнення. Дослідна частина роботи виконана на достатньо репрезентативному матеріалі та за допомогою сучасних досліджень.

Огляд літератури свідчить про інформованість автора, його здатність до логічного викладання матеріалу, аналізу світових даних з проблеми дослідження.

Згідно змісту розділу "Матеріал і методи дослідження", автором використано комплекс сучасних методів на міждисциплінарному рівні, що сприяло більш об'єктивному узагальненню стану пацієнток, дозволило одержати достовірні результати. Кількість випадків в основній групі і групі порівняння достатні для виконання поставлених завдань.

Результати власних досліджень ілюстровані інформативними таблицями та малюнками. У розділі "Аналіз і узагальнення результатів досліджень" авторка логічно підсумовує роботу, порівнюючи окремі власні результати з літературними даними, що вказує на її здатність до аналітичного узагальнення.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко і логічно та повністю витікають з результатів проведених досліджень. Оpubліковані праці відображають всі розділи роботи. Автореферат повністю відзеркалює її суть.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Для впровадження в широку клінічну практику може бути рекомендовано розроблений алгоритм вибору методу діагностики та лікування лейоміоми матки. Представлені теоретичні розробки можуть використовуватися в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології при підготовці студентів, лікарів-інтернів, а також на курсах підвищення кваліфікації слухачів.

Висновок

В цілому вважаю, що дисертаційна робота Флаксемберг Майї Аркадіївни "Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування, реабілітація репродуктивної функції ", представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 - акушерство та гінекологія, є закінченою науковою роботою, виконаною на високому методологічному рівні, в якій приведені нові вирішення наукової проблеми - вибору оптимального методу лікування лейоміоми матки та відновлення репродуктивної функції у пацієнток з цією патологією. Отримані результати досліджень свідчать про необхідність врахування індивідуального стану ендометрія та міометрія і призначення патогенетично обґрунтованої терапії.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10

Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. № 567 із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

Науково-медичний керівник
ТОВ «Академічний медичний центр»
доктор медичних наук, професор



М. Є. Яроцький

Підпис професора Яроцького М.Є. засвідчую,

Менеджер (управитель)
з персоналу
ТОВ «Академічний медичний центр»



І.К. Вергун