

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Суханової Ауріки Альбертівни на дисертацію
Флаксемберг Майї Аркадіївни

«Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки (патогенез,
молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування і реабілітація)», подану
до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02

при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук
за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність вибраної теми досліджень не викликає сумнівів і пов'язана зі зростанням частоти лейоміоми матки від 4-8 % до 20-40 % у структурі гінекологічної захворюваності в останні десятиліття. В даний час, постійний інтерес до даної проблеми обумовлений також високою значимістю лейоміоми матки серед причин безплідності. За різними оцінками, дане захворювання асоціюється з безплідністю у 5-10 % жінок, а єдиною причиною безплідності є у 1-3 % хворих.

До моменту виявлення пухлини репродуктивна функція звичайно не порушена, проте з'явився окремий контингент пацієнток, який складають молоді жінки з швидким ростом пухлини і відсутністю вагітності в анамнезі. При швидкому рості пухлини і вираженій симптоматиці вторинні функціональні порушення, у виникненні яких важливу роль відіграє хронічна крововтрата, розвиваються відносно швидко, тому хворі підлягають хірургічному лікуванню в перший же рік після виявлення пухлини.

Сучасні напрямки репродуктивної медицини та демографічні тенденції суспільства такі, що необхідність в збереженні репродуктивної функції все частіше виникає у жінок пізнього репродуктивного віку, коли ризик захворювання значно зростає. Проте, ефективність консервативно-пластичних операцій при лейоміомі матки обмежується високою частотою рецидивів, яка на протязі двох років досягає 35-45 %.

Отримані різними дослідниками результати суперечливі і не дають однозначної відповіді про патогенез захворювання. Не визначені фактори, що сприяють швидкому і множинного росту лейоматозних вузлів. Тому проведення досліджень, направлених на виявлення генетичної схильності, уточнення системних механізмів, що визначають розвиток захворювання, можливість прогнозування швидких темпів росту пухлини і розробка нових підходів до лікування хворих є актуальним завданням на сьогоднішній день.

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Мета і завдання дослідження чітко сформульовані і дозволяють комплексно підійти до вирішення проблеми. Від вивчення причин захворювання, стану органів-мішеней і організму в цілому до комплексної діагностики і персоналізованого лікування з урахуванням всіх даних і намірів пацієнтки у кожному конкретному випадку, що є однією з вимог до докторських дисертацій.

Важливим аспектом представленої наукової новизни є уточнені механізми пошкодження репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки, а також чинники, що сприяють безплідності та невиношуванню вагітності. Показано, що зміни гормонального профілю пацієнток з лейоміомою матки залежать від стану репродуктивної системи і супутньої ендокринної патології. Поглиблене морфологічне та імуногістохімічне дослідження видалених вузлів і виявлені зміни рецепції, експресії факторів проліферації та апоптозу, які залишаються після гормональної терапії відкривають нові можливості патогенетичного обґрунтування як консервативного, так і хірургічного лікування.

На особливу увагу заслуговують проведені молекулярно-генетичні дослідження. Виявлені поліморфні варіанти генів рецепторів естрогенів та прогестерону, які сприяють розвитку лейоміоми матки, а також призводять

до швидкого росту великих вузлів, що дозволяє прогнозувати і попереджати ріст таких форм захворювання і зменшити частоту оперативних втручань. Отримані дані слід враховувати при виборі гормональної терапії.

Важливим аспектом наукової новизни є патогенетично обгрунтовані розроблені підходи до лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, які дозволяють підвищити ефективність лікування в два рази.

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів, так як дає чітке розуміння лікарю, яку тактику лікування обрати в тому чи іншому випадку.

Представлена дисертаційна робота побудована за класичною схемою і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з анотацій, вступу, аналізу сучасного стану проблеми лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, семи розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

Перший розділ присвячений аналізу сучасних літературних джерел щодо проблеми лейоміоми матки у жінок саме з огляду впливу на репродуктивну функцію. Детально освітлено стан проблеми на сьогоднішній день від достатньо вивчених моментів до питань, що наразі є актуальними, проте або не з'ясовані, або отримані результати досліджень суперечливі і не дають змоги прийти до певного висновку, що робити лікарю в тій чи іншій ситуації. Даний розділ добре сприймається і відповідає сучасним вимогам.

Використані методи дослідження є сучасними, дозволяють комплексно підійти до вирішення поставлених завдань. Дисертаційна робота виконана на достатньому об'ємі фактичного матеріалу.

Отримані результати проведених досліджень, без сумнівів, є достатньо інформативними і дозволяють зробити обгрунтовані висновки, викладені поетапно: ретроспективний аналіз, що дозволив обгрунтувати вибраний напрямок досліджень, встановити питому вагу лейоміоми матки серед гінекологічної захворюваності двох різнонаправлених стаціонарів; детальна

клінічна характеристика обстежених хворих з визначенням найбільш значимих факторів ризику розвитку захворювання; психоемоційний стан хворих; особливості мамологічної патології у хворих на лейоміому матки; результати використання апаратних методів діагностики; порушення мікробіоценозу та функціонування імунної системи; гормональний гомеостаз; морфологічні та імуногістохімічні дослідження ендометрія та видалених вузлів; молекулярно-генетичні дослідження поліморфізмів генів естрогенових та прогестеронових рецепторів, апоптозу та епігенетичні маркери. Все це в комплексі дозволило авторці обґрунтувати та розробити алгоритм лікувальної тактики хворих з лейоміомою матки з урахуванням всіх факторів.

Методологічно розділи побудовані правильно, робота ілюстрована 52 таблицями і 32 рисунками. Список використаних джерел охоплює достатню кількість посилань кирилицею та латиною.

Серед власних результатів, отриманих авторкою, особливої уваги заслуговують такі дані: питома частка лейоміоми матки серед жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної захворюваності склала 19,2 % з тенденцією до зростання з кожним роком, безплідність виявлялася у 25,1 % жінок, при цьому переважали одиничні вузли (52,2 %), в той час для множинної лейоміоми матки характерні репродуктивні втрати (66,7 %). Наявність лейоматозних вузлів, що деформують порожнину матки, розміром більше 30 мм була критичною для виношування вагітності. Клінічний перебіг характеризувався великою частотою порушення менструальної функції по типу менорагії (53,6 %), аномальних маткових кровотеч (12,7 %), тазового болю (51,9 %), рідше – диспареунією (14 %) та порушеннями функції тазових органів (19,2 %). У 62 % обстежених жінок з лейоміомою матки встановлено ознаки психологічного дискомфорту, що супроводжувалися частковою втратою або зниженням працездатності. Ступінь васкуляризації міоматозних вузлів залежала від локалізації вузлів і проліферативного потенціалу: за відсутності росту протягом тривалого часу спостерігався помірний ступінь кровопоста-

чання з периферичним типом кровотоку. Нещодавній дебют захворювання зі значним прогресуючим ростом вузлів супроводжувалися змішаним типом кровотоку. Лейоміома матки розвивалася на тлі значних порушень мікроекології статевих шляхів, активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірному підвищенні сироваткових концентрацій Ig G, Ig A та лізоциму. Зміни гормонального гомеостазу визначалися особливостями функціонального стану репродуктивної системи та наявністю супутньої ендокринної патології. За даними морфологічних та імуногістохімічних досліджень видалених вузлів у жінок репродуктивного віку з дейоміомою матки характерні клітинна лейоміома (56,7 %) у поєднанні з супутньою патологією ендометрія (73,3 %), нерівномірна експресія рецепторів естрогенів (20-80 %) та прогестерону (40-90 %), підвищення експресії Ki-67, TNF- α – в проліферативну фазу циклу та зниження в секреторну фазу та поява p53 в залежності від проліферативного потенціалу вузлів і вираженої експресії естрогенових рецепторів. Наявність генотипів 397CC, 351GG і алелів 397C, 351G поліморфних варіантів гена *ESR1* реалізувалася у зростанні ризику розвитку лейоміоми матки з більш раннім початком захворювання ($34,5 \pm 7,1$ роки) і більшими розмірами вузлів ($63,3 \pm 48,5$ мм) майже у 2,5 рази, особливо у поєднанні з генотипом T1/T1 гена *PGR*.

Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностично-лікувальні підходи дозволяють підвищити ефективність лікування і відновити репродуктивну функцію у цих жінок.

Матеріали дисертації цілком відображені в 25 роботах, з яких 20 статті у наукових провідних фахових журналах, одні тези на науково-практичних конференціях, 2 патенти на корисну модель, один інформаційний лист.

Автореферат дисертаційної роботи Флаксемберг М.А. повністю відображає зміст дисертації, відповідає її головним положенням, оформлений згідно вимог МОН України. Зміст автореферату є ідентичним основним положенням представленої дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до роботи немає. Проте слід відзначити перевантаженість деяких розділів таблицями та ілюстративним матеріалом, зустрічаються невдалі мовні конструкції та стилістичні недоліки. Вказані зауваження не впливають на наукове значення проведених досліджень.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі питання:

- Які ускладнення були у ваших хворих під час операції та в післяопераційному періоді?
- Які критерії Ви застосовували для виключення пацієнток у своєму дослідженні і на якому етапі обстеження?

ВИСНОВОК

Дисертація Флаксемберг Майї Аркадіївни «Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування і реабілітація», виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Корнацької Алли Григорівни, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології та акушерства щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивного здоров'я жінок з лейоміомою матки шляхом удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Авторці вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

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 авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства,
гінекології і репродуктології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика
доктор медичних наук, професор



А. А. Суханова