

ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук професора Семенюк Людмили Миколаївни
на дисертацію Гладенко Світлани Євгенівни
«Репродуктивне здоров'я жінок із дисгормональними захворюваннями
молочних залоз», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02
при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність обраного автором наукового напрямку обумовлена тим фактом, що дисгормональні захворювання молочних залоз діагностуються в репродуктивному віці від 30 до 70%; на тлі гінекологічних захворювань частота патологічних процесів в молочних залозах зростає до 90%. Окремі форми доброякісних процесів несуть в собі підвищений ризик злоякісної трансформації і вимагають оперативного лікування; при кістозній мастопатії з епітеліальною проліферацією ризик розвитку раку молочної залози подвоюється. Більшість наявних публікацій присвячена питанням скринінгу і діагностики захворювань молочних залоз, що пов'язано, в першу чергу, з необхідністю організації ранньої діагностики раку молочних залоз, яка міцно займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності жінок. Оперативні втручання на молочних залозах погіршують якість життя пацієнток, страждають в першу чергу показники психологічного здоров'я.

Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному науковому напрямку, не можна вважати всі проблеми цілком вирішеними. Більшість наукових праць присвячена вивченню основних аспектів дисгормональних порушень. Нечисленні публікації в даному напрямку є найчастіше суперечливими і носять фрагментарний характер. Усе це, безумовно, свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Робота виконана в рамках наукової програми Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Немаловажним є і той факт, що попередні результати досліджень були обговорені та схвалені на науково-практичних конференціях зі спеціальності акушерство та гінекологія.

Мета і задачі чітко сформульовані і дозволяють охопити рішення всієї проблеми – від ретроспективного аналізу до тактики на усіх етапах лікування. На сьогодні це є одним з основних вимог до докторських дисертацій. Авторка представила наукову новизну на всіх етапах роботи. Завдяки вивченню сучасних інструментальних, функціональних та лабораторних показників авторці вдалося розширити наявні дані про патогенез порушень репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Дуже важливим аспектом представленої наукової новизни є наступні моменти:

- науково обґрунтовані та доповнені нові патогенетичні механізми розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз на тлі порушень репродуктивного здоров'я на підставі комплексного вивчення ряду характеристик, включаючи анамнестичні, клінічні, ехо-структурні, гормональні (тиреоїдного статусу, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи), показники факторів росту, морфологічні та імуногістохімічні (рівень експресії рецепторів до пролактину, андрогенів, естрогену і прогестерону, маркерів апоптозу і проліферації в тканині молочної залози), кореляційні взаємозв'язки даних показників і їх вікові особливості у жінок з різними нозологічними формами патології молочних залоз та гінекологічних захворювань;

- вперше продемонстровано погіршення клінічного стану молочних залоз без лікування в динаміці і перехід однієї нозологічної форми в іншу, більш виражену, що надало підстави для припущення про спільність патогенезу різних нозологічних форм дисгормональних захворювань молочних залоз;

- вперше на підставі даних, отриманих при вивченні стану і функції щитоподібної залози у пацієнток репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я, доведена необхідність і доцільність проведення цілеспрямованого скринінгового обстеження функціонального стану щитоподібної залози;

- виділені доступні й інформативні діагностичні маркери, які були включені в алгоритми і рекомендації по веденню пацієнток репродуктивного

віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я, на підставі вивчення кореляційних взаємозв'язків показників гомеостазу;

- вперше показана роль підвищення факторів росту (трансформуючого $\beta 1$ і інсуліноподібного 1 типу) і рівня пролактину, близького до верхнього значенню межі норми (його інтерферентного значення 16-30 нг/мл) в розвитку максимальної проліферативної активності в епітелії молочних залоз (визначуваній за рівнем експресії маркера проліферації Ki-67) на підставі кореляційного аналізу між даними показниками.

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів, а основні моменти цього розділу, безумовно, будуть покладені в основу методичних рекомендацій МОЗ України з проблеми використання сучасних технологій у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз. Основні положення практичних рекомендацій є цінним керівництвом для лікарів акушерів-гінекологів, мамологів та лікарів ультразвукової діагностики, які працюють у спеціалізованих відділеннях та центрах. Вельми істотним підтвердженням практичної значущості виконаної докторської дисертації є наступні моменти:

- виділені найбільш значимі чинники ризику розвитку дисгормональних захворювань молочних залоз, позначені алгоритми і маркери оцінки стану молочних залоз і гормонального гомеостазу у пацієнток репродуктивного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я;

- розроблена система діагностики, диспансеризації, лікування, медичної реабілітації і комплексної профілактики дисгормональних захворювань молочних залоз у пацієнток з порушеннями репродуктивного здоров'я;

- застосування розробленого комплексу організаційних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити рівень дисгормональних захворювань молочних залоз, зменшити частоту випадків погіршення стану молочних залоз, зокрема перехід у вузлову і проліферативну форми, частоту оперативних втручань на молочних залозах, а також рівень гінекологічних

захворювань пацієнок, частку пацієнок з генітальною патологією при диспансерному спостереженні протягом 24 місяців.

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам МОН України. Робота складається з анотації, аналізу сучасних аспектів репродуктивного здоров'я жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків

Перший розділ присвячений проблемі репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз і містить кілька підрозділів, які методологічно пов'язані між собою і закінчуються логічним висновком. Авторка використала останні дані вітчизняної і зарубіжної літератури, показала добре знання світової статистики і повно висвітлила найбільш важливі аспекти цієї проблеми. Даний розділ добре сприймається і відповідає сучасним вимогам.

Серед використаних методів дослідження необхідно виділити гарний методологічний підхід і використання сучасних функціональних, інструментальних та лабораторних методів дослідження.

Немає необхідності докладно зупинятися на всіх отриманих результатах, вони, без сумнівів, є сучасними і достатньо інформативними.

Результати власних досліджень представлені в п'яти розділах, зміст яких викладається поетапно: ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я пацієнок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз; клінічна характеристика жінок та оцінка факторів ризику; результати ендокринологічних та імунологічних досліджень; рецепторний статус і показники маркерів апоптозу і проліферації в тканині молочних залоз; лікування і профілактика дисгормональних захворювань молочних залоз. Методологічно розділи побудовані правильно, добре ілюстровані таблицями і рисунками з використанням сучасної комп'ютерної техніки. Авторка показала добре володіння не тільки функціональними методиками, але й лабораторними, особливо в плані їх інтерпретації.

На особливу увагу заслуговує останній розділ дисертаційної роботи, який присвячений обговоренню отриманих результатів. Авторка проводить широку дискусію отриманих нею результатів з даними вітчизняної і зарубіжної літератури, переконливо доводячи перевагу запропонованого нею сучасного алгоритму до вирішення проблеми.

Серед власних результатів, отриманих автором, на особливу увагу заслуговують такі дані. У пацієток із дисгормональними захворюваннями молочних залоз достовірно частіше виявляються порушення соматичного і репродуктивного здоров'я порівняно з контрольною групою: гінекологічні захворювання – в 74,0%, патологічні зміни структури і функції щитоподібної залози – в 72,0%, підвищення індексу маси тіла – в 32,0%, безпліддя – в 12,0%, репродуктивні втрати в анамнезі мали місце в 32,0% випадків, раннє менархе (до 12 років) – в 18,0%, порушення лактації і короткострокова лактація в анамнезі – в 50,0% ($p < 0,05$). Найбільш статистично значимими чинниками ризику розвитку всіх нозологічних варіантів дисгормональних захворювань молочних залоз були: гінекологічні захворювання, ряд несприятливих чинників репродуктивного анамнезу (штучний і спонтанний аборт, порушення лактації, гіперпролактинемія). Встановлено, що мастодинія, галакторея є ранніми функціональними проявами гормональних порушень, без лікування відбувається прогрес патологічного процесу до дисплазії молочних залоз (за трирічний період спостереження в 50,0% випадків), в найбільш несприятливому варіанті – кістозно-проліферативна форма.

Виявлені порушення менструальної функції і гормонального гомеостазу у пацієток з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і порушеннями репродуктивного здоров'я:

- встановлена висока частота порушень менструальної функції – частіше ніж в контролі в 3,9 рази, недостатність лютеїнової фази – в 6,4 рази, ациклічних маткових кровотеч – в 2,9 рази;

- виявлено наявність гіперпролактинемії в 30,0%, абсолютної гіперестрогенемії в 26,0% та відносної гіперестрогенемії – в 40,0%;

- доведена істотна роль патологічних змін щитоподібної залози або її функції в розвитку дисгормональних порушень у пацієток з патологією молочних залоз (72,0%) і доцільністю проведення цілеспрямованого скринінгу.

На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено достовірне підвищення рівня експресії рецепторів до пролактину, прогестерону, експресії рецепторів до естрогену α , маркерів апоптозу p53 і bcl-2 і маркера проліферації Ki-67 в епітеліальних клітинах молочних залоз при дисплазії і їх взаємозв'язок з віком і показниками гормонального гомеостазу:

- з підвищенням рівня пролактину зростала чутливість клітин до дії естрогенів, і навпаки – встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем пролактину та індексом фарбування експресії рецепторів до естрогену α , рівнем естрогенів у фолікулярну фазу та індексом фарбування експресії рецепторів до пролактин-позитивних клітин в молочній залозі;

- встановлений взаємозв'язок рівня естрогенів у фолікулярну фазу і показників апоптозу, зниження експресії маркера апоптозу bcl-2 при гіперпролактинемії;

- показано підвищення чинників росту в сироватці крові пацієток груп з дифузною дисплазією та з діагнозом кістозна мастопатія з епітеліальною проліферацією – трансформуючий фактор росту β першого типу (у 2,1 і 2,6 рази порівняно з контролем), а також інсуліноподібний фактор росту першого типу (у 2,1 і 2,8 рази) відповідно.

Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні та лікувально-профілактичні методики дозволяють підвищити ефективність діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз.

Матеріали дисертації цілком відображені в 29 роботах, з них 22 статті в провідних наукових фахових журналах та збірниках, 3 статті у виданнях, індексованих у базі Scopus, 7 тез на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах за фахом.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як на етапі післядипломної підготовки, так і безперервного професійного розвитку.

Принципових зауважень у мене немає. У якості зауважень, які не знижують цінність роботи, можна відзначити:

- відсутність порівняльного аналізу загальноприйнятих лабораторних показників порівняно з тими, що рекомендує автор;
- відсутність посилань на практичні рекомендації МОЗ України з проблемами, що вивчається.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі питання:

1. Які лабораторні показники є найбільш інформативними для своєчасної діагностики порушень репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз?

2. Чи необхідно використовувати доплерометричні методи дослідження для молочної залози?

3. Як Ви ставитесь до використання гормональної корекції на різних етапах лікування?

ВИСНОВОК

Дисертація Гладенко Світлані Євгеніївни «Репродуктивне здоров'я жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз» є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології та акушерства щодо зниження частоти дисгормональних захворювань молочних залоз та гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення нових аспектів патогенезу, розробки та впровадження диференційованих підходів до діагностики, лікування і профілактики доброякісної патології молочних залоз та порушень репродуктивного здоров'я.

Авторці вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності діагностики та профілактики порушень репродуктивного здоров'я у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз.

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 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого Постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент
завідувач відділу репродуктивної
медицини та хірургії Українського
науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук професор




Л. М. Семенюк

ПІДПИС

ЗАСВІДЧУЮ

СТАРШИЙ ІНСПЕКТОР
З КАДРІВ

13.12.2024

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 31.01.2025

Вчений секретар
доктор медичних наук професор



Тамара РОМАНЕНКО