

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Корнацької Алли Григорівни на дисертаційну роботу
Земляної Наталії Анатоліївни

«Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу
гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих
маркерів онкогенезу», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду
ДФ 17.600.032 Запорізького державного медичного університету, що
утворена наказом МОН України від 03.09.2021р.
№ 965 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Важливою загрозою репродуктивного здоров'я є гінекологічна захворюваність, в структурі якої в останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ). Незважаючи на суттєві успіхи в розробці нових методів діагностики та прогнозування перебігу ГПЕ, багато питань залишаються відкритими. Поширеність гіперпластичних процесів ендометрія за даними різних досліджень займають від 15% до 30%. Останнім часом спостерігається зростання поширеності патології ендометрія у жінок в різних вікових групах, що призводить до зниження репродуктивної функції. Доведено, що більше ніж в 20% випадків аденокарцинома ендометрія розвивається на тлі гіперпластичних процесів ендометрія.

Останнім часом велика увага приділяється пошуку клініко-анамнестичних та молекулярно-біологічних маркерів, які можна використовувати для діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Тому, актуальність пошуку предикторів несприятливого

перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на основі оцінки клініко-анамнестичних даних та визначення окремих маркерів онкогенезу не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології за темою: «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень» (№ державної реєстрації 0116U005347). Автор є співвиконавцем роботи. Дисертантом самостійно виконано набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для імуноферментних досліджень, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень, базуються на методологічно обґрунтованому дизайні та сучасних репрезентативних методах дослідження. Опрацьована достатня кількість клінічного матеріалу – у дослідження залучено 167 пацієток, з яких 147 – із гіперпластичним процесом ендометрія (ГПЕ) і 20 жінок - групи контролю.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 4 від 19.05.2021 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних

методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором вперше виявлено, що у пацієток з простою гіперплазією ендометрія без атипії (ПГБА) наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня ендотеліального фактору росту судин (VEGF-A) в сироватці крові. Доведено, що при комплексній гіперплазії ендометрія без атипії (КГБА) наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів ендотеліального фактору росту судин (VEGF-A) та індукуючої проліферації ліганд (APRIL) в сироватці крові. Вперше проведено комплексне обстеження жінок з гіперпластичними процесами ендометрія з визначенням маркерів онкогенезу та встановлений кореляційний взаємозв'язок між товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів.

Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) та супутньою лейоміомою матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриту, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ) та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, артеріальної гіпертензії, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки є підвищення рівня ендотеліального фактору росту судин (VEGF-A) в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня індукуючої проліферації ліганд (APRIL) в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія без лейоміоми матки незалежними імуноферментними

предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня ендотеліального фактору росту судин (VEGF-A) в сироватці крові вище 126 пг/мл, рівня індукуючої проліферації ліганд (APRIL) в сироватці крові вище 36 пг/мл та рівня сурвівіну сироватці крові вище 103 пг/мл.

Вперше виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидиву у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня ендотеліального фактору росту судин (VEGF-A) вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та індукуючої проліферації ліганд (APRIL) вище 79,8 пг/мл в сироватці крові. Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня маркера проліферації (Ki-67) вище 0,97 нг/мл.

Практичне значення результатів дослідження

Дисертантом розроблені нові диференційовані підходи до діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запропонований новий алгоритм оцінки виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) в поєднанні з міомою матки. Розроблена схема обстеження пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія в поєднанні з міомою матки.

Матеріали дисертації впроваджені в практичну діяльність КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ОМР, КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» та навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства і гінекології №2 ПДМУ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт, з них 4 статті, серед яких 3 статті – у фахових наукових виданнях України (1 - в журналі, що індексується у Web of Science Core Collection), 1 стаття – у міжнародних періодичних виданнях держав, які входять до Європейського Союзу (Польща), 4 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Необхідно відзначити, що обсяг та структура дисертації повністю відповідають вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608),, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Земляної Н,А. відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Зміст дисертації, її завершеність в цілому

Клінічна частина дисертації виконана при обстеженні жінок з використанням сучасних імуноферментних та інструментальних методів дослідження. Статистична обробка результатів клінічного спостереження проводилася з використанням сучасних методів статистики обробки.

Використання системного підходу із застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-анамнестичних, імуноферментних, доплерометричних, статистичних дозволяє зробити повноцінні висновки.

Структура дисертаційної роботи є типовою, викладена на 155 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 21 рисунком і 17 таблицями. Список використаних джерел містить 130 робіт вітчизняних та зарубіжних авторів.

Дисертація є комплексним дослідженням з використанням сучасних методів дослідження. Усі розділи дисертації достатньо повно відображені у періодичних виданнях.

Вступна частина відповідає всім вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. У вступі розкрито актуальність обраної теми, чітко сформульована мета, завдання дослідження, представлено особистий внесок здобувача, висвітлені наукова новизна та практичні рекомендації.

В першому розділі представлений сучасний стан проблеми ГПЕ в поєднанні з міомою матки, методи діагностики, прогнозування та терапії цієї патології. Автором підкреслена недосконалість та суперечливість даних деяких авторів, зроблені акценти на невивчених аспектах проблеми ГПЕ в поєднанні з міомою матки. Огляд літератури показує глибоке значення проблеми, вітчизняної та іноземної літератури з даного питання; розділ написаний логічно, матеріали викладені послідовно.

Матеріали та методи дослідження, які проведені автором, викладені у другому розділі дисертації. Вони підкреслюють сучасність запропонованих імуноферментних та інструментальних методик дослідження, діагностики та прогнозування ГПЕ в поєднанні з міомою матки. Вказані критерії включення та виключення пацієнок, дизайн дослідження. Дослідження є проспективним. Під час проспективного дослідження обстежували 147 жінок (54 хворих на просту гіперплазію ендометрія без атипії, 67 пацієнок з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії та 26 пацієнок з аденокарциномою ендометрія) та 20 здорових жінок.

Третій розділ присвячений оцінці клініко-морфологічних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Автором проаналізовано особливості клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в групах дослідження. Показана порівняльна оцінка клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в залежності від віку. Наведені

морфологічні особливості ГПЕ в поєднанні з міомою матки. Викладений на 22 сторінках і містить 3 підрозділи.

Четвертий розділ присвячений представлено дослідження рівнів маркерів онкогенезу (Ki 67, VEGF-A, APRIL, сурвініну та pPTEN). імуноферментного аналізу. Визначено особливості змін маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Викладений на 9 сторінках.

П'ятий розділ дисертації присвячений аналізу клініко-анамнестичних та імуноферментних предикторів рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Проаналізовано клінічні, анамнестичні та імуноферментні показники у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія в залежності від виникнення рецидивів. Викладений на 17 сторінках і містить 3 підрозділа.

В шостому розділі наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури. Основні положення розділу надруковані у фахових та іноземних наукових виданнях країн ЄС (Польща).

Отримані дані дозволяють прогнозувати виникнення рецидивів ГПЕ у жінок з супутньою міомою матки та значно поліпшити ефективність лікування.

Висновки дисертації відображують її суть. Вони конкретні, як і практичні рекомендації. 8 наукових праць відображають основні положення дисертації.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому вірно обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних.

Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Дисертаційна робота не позбавлена деяких недоліків, а саме: розділ 1 «Огляд літератури» міг бути викладений більш детально, зустрічаються невдалі вирази, незначні граматичні та стилістичні помилки, проте вони не є суттєвими, носять формальний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. В розділі 2 Матеріали та методи необхідно конкретизувати схеми лікування пацієнток, залучених у дослідження.

Всі вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову цінність дослідження.

Хотілося би ще отримати відповіді на деякі питання, які носять дискусійний характер:

1. Які форми аденокарциноми ендометрія визначалися у пацієнток, залучених у дослідження?
2. Яким чином було діагностовано аденоміоз у пацієнток, залучених у дослідження?

Висновок

Дисертаційна робота Земляної Наталії Анатоліївни «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішено важливу наукову задачу – розроблено ефективний метод прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Таким чином, за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах дисертаційна робота Земляної Н.А. відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою

Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач відділення

реабілітації репродуктивної функції

жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства

і гінекології імені академіка

О.М. Лук'янової НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

