

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, доцента кафедри акушерства і гінекології

ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»

Шаповал Ольги Сергіївни

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

Незважаючи на числені дослідження і значні успіхи у вивченні патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), багато питань діагностики, лікування та профілактики цієї патології до теперішнього часу залишається відкритим.

ГПЕ становлять велику медико-соціальну проблему, що пов'язано з довготривалим рецидивуючим перебігом, складністю діагностики, прогнозування перебігу та високим ризиком малігнізації патологічного процесу. Актуальність даної проблеми обумовлена високою частотою раку ендометрія (РЕ) в більшості країн світу, в тому числі і в Україні. В нашій країні рак тіла матки стабільно займає 3-є місце серед злоякісних новоутворень у жінок.

Враховуючи ці дані, останнім часом багато досліджень спрямовано на пошук факторів ризику рецидивів та злоякісної трансформації ГПЕ. Особлива увага приділяється виявленню молекулярно-біологічних маркерів, які можна використовувати для стратифікації ризику рецидивів у таких пацієнток.

які можна використовувати для стратифікації ризику рецидивів у таких пацієнток.

Найбільш дослідженими біомаркерами у жінок з ГПЕ вважаються маркер проліферації Ki-67 та васкулярний ендотеліальний фактор росту VEGF-A. Серед менш досліджених маркерів можна виділити APRIL (ліганд, індукуючий проліферацію), сурвінін (бакуловірусний інгібітор мотива апоптозних повторів 5) та pPTEN (фосфатаза и тензина гомолог).

Однією з найбільш розповсюджених коморбідних патологій у пацієнток з ГПЕ є міома матки. За даними різних дослідників, її поширеність серед хворих на ГПЕ складає від 29 до 96%. В останні десятиліття відзначається зростання частоти поєднання гіперплазії ендометрія та міоми матки. Висока поширеність цих патологічних станів у пацієнток з ГПЕ, можливо, обумовлена взаємним впливом проліферативних процесів ендо- та міометрія.

Таким чином, узагальнення отриманих даних обумовлює актуальність даної теми та необхідність удосконалення існуючих методів діагностики та прогнозування перебігу цих патологічних станів. Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи Земляної Н.А. «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» є актуальною, а проведені дослідження є значущим і важливим з теоретичної та практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ЗДМУ 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 за матеріалами 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

Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (147 пацієнток в основній групі, 20 осіб – групи контролю) із застосуванням сучасних клінічних, імуноферментних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

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. Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед.н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В.; члени комісії: д.мед.н., доцент Сюсюка В.Г.; головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 357 від 20.05.2021 року.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням при оцінці якісних показників за допомогою критерію ксі-квадратів (χ^2) із застосуванням правки Єтеса; статистичну значимість

відмінностей визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента та критерію Манна-Уїтні; для визначення зв'язків між показниками вираховували коефіцієнт кореляції за методиками Спірмена, розраховували відношення шансів.

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 рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом вперше проведено комплексне обстеження жінок з ГПЕ з визначенням маркерів онкогенезу та встановлений кореляційний взаємозв'язок між товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів. Вперше виявлено, що у пацієток з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня VEGF-A в сироватці крові. Доведено, що при КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові.

Доповнено наукові дані, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ та супутньою лейоміоми матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриту, ожиріння, АГ та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивування ГПЕ у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, АГ, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки незалежними імуноферментними предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище

126 пг/мл, рівня 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 ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та APRIL вище 79,8 пг/мл в сироватці крові.

Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з ГПЕ та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня Ki-67 вище 0,97 нг/мл.

Практичне значення результатів дослідження

Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати обґрунтовують доцільність всебічної оцінки клініко-анамнестичних даних з метою прогнозування перебігу ГПЕ. Показана доцільність комплексного визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвініну в сироватці крові для неінвазивної диференційної діагностики різних форм ГПЕ та стратифікації ризику злоякісної трансформації. За допомогою оцінки клініко-анамнестичних даних з'ясовані фактори ризику, що впливають на розвиток рецидивів протягом однорічного спостереження у хворих на ГПЕ. На підставі даних імуноферментного аналізу обґрунтована доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвініну в сироватці крові для прогнозування перебігу ГПЕ та визначення ризику настання рецидивів протягом року. Розроблено алгоритм прогнозування виникнення рецидивів ГПЕ.

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 і 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 праць, з них 1 стаття – в журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 2 статті – у в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у міжнародних періодичних виданнях країн, які входять до Європейського Союзу (Польща) і, 4 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій.

Дисертація оформлена згідно існуючих вимог і містить повноту інформації щодо основних положень, наукових трактувань, заключень, висновків та практичних рекомендацій. Фактичний матеріал добре систематизовано. Робота написана чіткою науково-літературною мовою.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Необхідно відзначити, що обсяг та структура дисертації повністю відповідають вимогам, передбаченим пп.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».

Структура та зміст дисертації

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. Список літератури містить достатню кількість робіт кирилицею та латиницею (130 джерел).

Вступна частина включає усі необхідні складові, передбачені вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. У вступі розкрито

актуальність обраної проблеми, чітко сформульована мета, завдання дослідження, представлено особистий внесок здобувача, висвітлені наукова новизна та практичні рекомендації.

Розділ 1. В огляді літератури автором представлені сучасні дані щодо причин виникнення, методів діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія, особливості перебігу гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Дисертантом відображено сучасний напрямок визначення маркерів онкогенезу у жінок з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки, вивчено сучасні підходи до лікування цих патологічних станів.

Дисертантом опрацьовані і висвітлені протиріччя в існуючих наукових дослідженнях та виділені проблемні питання, які потребують більш поглибленого вивчення. Обґрунтовано основні напрямки власного дослідження.

Огляд літератури написаний змістовно, використано достатній об'єм вітчизняних та закордонних джерел.

Розділ 2. У другому розділі висвітлені основні етапи роботи. Вказані критерії включення та виключення пацієнок, представлений 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. Представлений детальний опис використаних сучасних методів загально-клінічного, лабораторного та спеціальних досліджень, обґрунтовано доцільність та адекватність їх використання. Описано та обґрунтовано використання в дослідженні методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

Розділ 3. Третій розділ присвячений оцінці клініко-морфологічних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Автор наводить особливості клінічного перебігу, супутньої патології,

репродуктивного та генеалогічного анамнезу в групах дослідження. Наведено порівняльну оцінку клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в залежності від віку. Проаналізовано морфологічна характеристика ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки.

Розділ 4. В четвертому розділі представлено дослідження рівнів маркерів онкогенезу, визначених шляхом імуноферментного аналізу. Встановлено особливості змін маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки.

Розділ 5. Проведений аналіз клініко-анамнестичних та імуноферментних предикторів рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. Наведені клінічні, анамнестичні та імуноферментні показники у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія в залежності від виникнення рецидивів.

Розділ 6. Наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури. Дисертантом продемонстровано навички критичного мислення та співставлення власних результатів із даними, отриманими іншими дослідниками, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації автора.

Висновки

Висновки дисертації сформульовані повноцінно і конкретно, повністю відповідають положенням, зазначеним у меті і завданнях. Практичні рекомендації, що запропоновані автором на підставі висновків дослідження, мають безперечну наукову та практичну цінність.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними і 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.

При рецензуванні дисертації встановлено, що у деяких місцях тексту зустрічаються не досить коректні стилістичні побудови фраз, окремих речень, русизми.

В 4 розділі при проведенні кореляційного аналізу не представлені кореляційні взаємозв'язки між маркерами онкогенезу. В списку використаних джерел виявлено більше 20% літературних джерел, які опубліковані до 2010 року(понад 10 років). Цей недолік був виправлений на етапі рецензування. В роботі рекомендовано вказати принципи терапії жінок, залучених у дослідження, і зазначити їх у відповідному підрозділі. Втім, вище вказані зауваження не є принциповими і не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Хотілося б у порядку уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні запитання:

1. Яке практичне значення комплексного визначення маркерів онкогенезу? Чи відомі Вам кореляційні зв'язки між їх концентрацією в плазмі та ендометрії?

2. Яка локалізація міоматозних вузлів переважала у пацієток з лейоміомою матки в представлених Вами групах 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

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:

доцент кафедри акушерства і гінекології

ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,

доктор медичних наук, доцент



Шаповал О.С.

БЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС
ПІДТВЕРДЖУЮ
Шаповал О.С.

Начальник відділу кадрів
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"
«08» 10 2021 р.

Підпис *[Signature]*

Прізвище *Прокопенко Т.М.*