ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Бенюка Василя Олексійовича на дисертаційну роботу Мєліхової Тетяни Володимирівни «Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування», поданої до Разової спеціалізованої вченої ради Харківського національного медичного університету МОЗ України, що створена рішенням Вченої Ради ХНМУ протокол № 7 від 30.06.2023 р. на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «**Акушерство та гінекологія**»)

Актуальність теми дисертації

На сучасному етапі проблема генітального ендометріозу набула особливого значення у зв'язку зі зростанням частоти патологічних процесів у структурі гінекологічної захворюваності і коливається від 12% до 50%. Розповсюдженою локалізацією генітального ендометріозу є аденоміоз, питома вага якого складає 53-80%. Аденоміоз має особливу актуальність для жінок репродуктивного віку, оскільки супроводжується значним порушенням менструальної та генеративної функції. Тяжкі больові напади, виснажуючі маткові кровотечі, анемізація, розлади функції життєво важливих органів та систем знижують працездатність і якість життя хворих тому визначають не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми.

Велика різноманітність клінічних проявів хвороби, обумовлених поєднанням аденоміозу з іншою патологією ендометрію та міометрію значно ускладнює його діагностику. Від появи перших клінічних симптомів захворювання встановлення правильного діагнозу можливе лише у 4,6% хворих протягом 1-5 років, а доопераційна діагностика і досі залишається низькою і становить близько 2,6 % випадків. Використання ефективних методів інструментальної діагностики для встановлення форми й ступеня тяжкості аденоміозу, особливо на початкових стадіях розвитку цього патологічного процесу, набуває сьогодні особливої актуальності.

Прогнозування розвитку аденоміозу та удосконалення його ранньої діагностики є однією з актуальних тем сучасної гінекології.

Оцінюючи актуальність обраного наукового завдання необхідно вказати, що автор обґрунтував в своїх дослідженнях необхідність різнонаправлених патогенетично обґрунтованих досліджень по визначенню механізмів розвитку аденоміозу із застосуванням нових методів діагностики і прогнозування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Мєліхової Тетяни Володимирівни є частиною комплексної науково-дослідної роботи. «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок» (номер державної реєстрації 0118U000931) кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

За результатами дослідження отримано нові дані, які у сукупності дозволили розробити комплексну стратегію сучасної гінекології – поліпшення перебігу патологічного стану аденоміозу і якості життя жінок.

На основі проведеного клініко-статистичного аналізу автором встановлено фактори ризику розвитку аденоміозу, що має важливе практичне значення.

Дисертантом визначено гормональні маркери для ранньої діагностики аденоміозу - достовірне зниження лютеїнізуючого гормону, підвищення рівня естрадіолу, пролактину, судинно-ендотеліального фактору росту (перевищував контрольні значенні майже у 6 разів).

Автором встановлено нові ланки патогенезу аденоміозу обумовленого інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм. Дані базуються на показниках експресії CD34 та Bcl-2 в тканинах ендометрію та підлеглого міометрію, зміни маркера проліферації Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу та в клітинах цитогенної строми, експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у базальному шарі ендометрію і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу.

Дисертантом визначена провідна роль ранньої діагностики аденоміозу шляхом проведення ультразвукової соноеластографії, що демонструє збільшення (Me) E_{mean} (54,7 кПа) вище показників контрольної групи (24,7 кПа), а медіана E_{max} становила 75,9 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа) та достовірно відрізнялися від показників незміненого міометрію.

Доведено роль гістерорезектоскопії з прицільною біопсією ендометрію та підлеглого міометрію для диференціальної діагностики патологічних змін ендометрію, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Автором встановлено низький вихідний рівень якості життя хворих на аденоміоз і вплив лікування та відзначено перехід з категорії низького рівня якості життя до середнього та майже високого, згідно з власноруч розробленим опитувальником.

Дисертантом розроблено сучасний патогенетично обгрунтований алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначено критерії ефективності його лікування.

Теоретичне значення результатів досліджень.

Самостійно отримані дисертантом дані є суттєвим внеском у вирішення проблеми прогнозування та лікування аденоміозу. Проведені автором сучасні

методи дослідження, розширюють існуючі дані і відкривають нові напрямки в розробці методів патогенетичних механізмів розвитку генітального ендометріозу та розробки системи прогнозування патологічного процесу.

Практичне значення роботи.

На основі клініко-статистичного аналізу визначені фактори ризику розвитку аденоміозу , що має важливе практичне значення в формуванні групи ризику по даній патології.

Використання соноеластографії дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм аденоміозу та рекомендується до використання в практичній діяльності.

Підвищення показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) у крові пацієнток з ізольованим аденоміозом та у хворих з поєднанням аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію, обумовлює доцільність використання цього маркеру для ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу.

Підвищена експресія білка проліферації Ki-67 і інтенсифікація процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію, можуть використовуватися у якості діагностичних критеріїв.

Розроблений особисто дисертанткою опитувальник для визначення якості життя пацієнток з аденоміозом допоможе лікарям в практичній діяльності оцінити динаміку основних показників життєдіяльності пацієнток та корекції їх лікувальної тактики.

На основі отриманих даних розроблено алгоритм ведення пацієнток з аденоміозом, котрий допоможе в його ранній діагностиці для прогнозування розвитку та визначення критеріїв ефективності лікування.

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана за загальноприйнятим принципом і складається зі вступу; огляду літератури; опису матеріалів та методів дослідження; 7 розділів, присвячених результатам власних досліджень; аналізу та узагальнення результатів дослідження; висновків та практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 28 рисунками, 28 таблицями.

Список літератури складається з 242 літературних джерел, переважно за останні 5 років, з яких 156 - іноземних.

У вступі автором показана актуальність обраної теми і необхідність вивчення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку, лікування і профілактики аденоміозу. Чітко визначено мету і завдання дослідження, наведені новизна і практична значущість роботи та особистий внесок здобувача. Завдання дослідження відповідають поставленій меті, послідовно і логічно розкривають етапи її досягнення. Викладений особистий внесок дисертанта вказує на самостійність даної дисертаційної роботи.

У розділі 1 "Огляд літератури" який складається з 4-х підрозділів викладені сучасні погляди на питання етіології, патогенезу та лікування даної патології. Автор дає детальну характеристику стану проблеми генітального ендометріозу та сучасні погляди на перспективу її вирішення. Слід відмітити, що автор проаналізував значну кількість вітчизняної та зарубіжної літератури. Дисертантом проведено аналіз різних методик діагностики аденоміозу, показані переваги і недоліки кожної.

Проведений аналіз сучасних джерел літератури розкриває нові перспективи визначення ролі діагностично-прогностичних методик в алгоритмі ведення жінок з аденоміозом.

Автором продемонстрована роль чинників досягнення позитивних результатів, щодо вирішення проблеми генітального ендометріозу, удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології даної патології. Встановлена нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення якості життя саме у цього контингенту жінок.

Дані, що представлені в огляді літератури, свідчать про глибоке знання дисертантом літератури по досліджуваних питаннях, показує його уміння аналізувати складні, а часом і суперечливі підходи до вирішення проблеми.

У другому розділі "Матеріали і методи досліджень" дисертант обгрунтовує і характеризує адекватність використаних методів дослідження. Методи дослідження підібрані таким чином, що їх застосування в повній мірі охоплює вивчення нових ланок патогенезу при аденоміозі.

Автором багато уваги приділено методам статистично-математичної обробки результатів клініко-параклінічних досліджень, що в свою чергу дало можливість отримати цілком вірогідні дані. Представлені значущі моделі для прогнозування основних клінічних варіантів перебігу генітального ендометріоза. Слід зазначити, що обрані методи досліджень адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Розділ 3 складається із 2-х підрозділів і відображає результати лабораторного обстеження пацієнток всіх досліджуваних груп. В першому підрозділі представлені результати гормонального та імунологічного досліджень. Показана прогностична і діагностична роль пролактину та судинно-ендотеліального фактору росту як при моноаденоміозі так і в поєднанні з гіперпластичними процесами ендо- і міометрію матки.

В другому підрозділі представлені результати гістологічного дослідження матеріалу, відібраного особисто дисертанткою в процесі проведення оперативних втручань. Автором встановлена діагностична цінність гістероскопії у виявленні осередків внутрішнього ендометріозу тіла матки, вказано, що точність його діагностики залежить від форми й ступеня поширення патологічного процесу.

В 4 розділі показано роль сучасного методу ультразвукової еластографії в діагностиці аденоміозу та виявлені достовірні відмінності під час проведення еластографії зсувної хвилі між пацієнтками з аденоміозом I-II ступеня та поєднанням аденоміозу з гіперпластичними процесами

ендометрію та/або лейоміомою матки, а також пацієнтками без патології ендометрію.

Встановлено, що для аденоміозу характерні зміни структури міометрію, а саме ріст вогнищ ендометріозу усередині міжфасціальних шарів сполучної тканини, між пучками гіпертрофованої гладкої мускулатури. Усі порушення в ультраструктурі тканини супроводжуються зміною жорсткості міометрію, які можна виявити за допомогою ультразвукової еластографії.

Малоінвазивний та доступний метод еластографії може бути рекомендованим для використання в практичній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміоза та гіперпластичних процесів ендометрію на передопераційному етапі.

Розділ 5 складається з 4-х підрозділів в яких диференційовано представлено результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження зразків тканин ендометрію з підлягаючим міометрієм жінок досліджуваних груп.

Автором представлені результати визначення експресії білка проліферації Ki-67 для визначення інтенсифікації процесу неоваскуляризації, показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), CD34 та Bcl-2 у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм пацієнток з ізольованим аденоміозом та у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію.

Встановлено, що такі маркери як судинний ендотеліальний фактор росту VEGF та Ki-67 можуть використовуватися як ранні диференційовані діагностичні критерії аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

Слід відмітити, що розділ оформлений ілюстративно якісно і наглядно.

В розділі 6 представлений 2 підрозділами, де показані результати оцінювання якості життя обстежених пацієнток за шкалою SF-36 та за власноруч розробленим дисертанткою опитувальником, а також відображено динаміку показників якості життя обстежених пацієнток до та після проведеного лікування.

Слід відмітити, що розроблений автором опитувальник якості життя адаптований для гінекологічних хворих і має принципово важливе значення для практичної діяльності.

Розділ 7 відображає динаміку всіх показників обстежених жінок на тлі проведеного лікування обумовленого протоколами та рекомендаціями МОЗ України. За результатами проведеного лікування жінок з аденоміозом і/або гіперпластичними процесами ендометрію визначена позитивна динаміка за показниками гормонів гіпофізу та функціонального стану яєчників, пролактину та тестостерону, показника судинно-ендотеліального фактору росту VEGF та медіани середнього значення модуля Юнга (кПа).

Достовірне зниження лютеінізуючого гормону, достовірне підвищення рівня естрадіолу, пролактину, показник судинно-ендотеліального фактору роста перевищував контрольні значенні майже у 6 разів, первинний показник (Me) E_{mean} достовірно перевищував контрольні значення у 2,21 раза.

Вказані показники можуть бути критеріями ранньої діагностики аденоміозу.

В **розділі аналіз та обговорення результатів** отримані результати дослідження автора приведено в порівнянні з сучасними світовими досягненнями. В ньому послідовно узагальнені результати дисертаційного дослідження і здобувач веде заочну дискусію з іншими дослідниками, вміло полемізує, порівнюючи свої результати з раніше опублікованими даними. На основі отриманих результатів сформовані висновки, які відповідають меті та завданням дослідження, а також практичні рекомендації та алгоритм дій лікаря акушера-гінеколога, котрі допоможуть в ранній діагностиці аденоміозу, покращенні якості життя та визначенні критеріїв ефективності його лікування.

Висновки дисертації відображають її суть, вони конкретні, як і рекомендації для впровадження в практику.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових робіт, з них - 1 в базі Scopus, 3 – у фахових виданнях, 2 – в іноземних виданнях, 12 тез в матеріалах міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 1 авторське свідоцтво.

Отримані результати впроваджені в роботу КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради, КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями ХРПЦ, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка", ТОВ «САНА-МЕД» центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.». Практичні рекомендації та теоретичні положення використовують у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому клінічному матеріалі. Використані автором клініко-функціональні, гормональні, імунологічні та інструментальні методи адекватні поставленим задачам.

Кількість клінічного матеріалу достатня (129 жінок, з яких 38 пацієнток з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, 42 пацієнткам діагностовано поєднання аденоміозу I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрію та/або

лейоміомою матки, 39 жінок тільки з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки та 10 жінок без патології ендометрію, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя). Використано системний підхід, при якому із застосуванням сучасних методів дослідження (клінічні, ультразвукові, соноеластографічні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні) отримані нові наукові дані, котрі підтверджені за допомогою методів
статистичного аналізу.

Всі розділи дисертаційної роботи достатньо повно відображені у періодичних виданнях, а запропонований автором спосіб діагностики аденоміозу знайшов своє втілення у деклараційному патенті України на корисну модель. Також на розроблений особисто дисертанткою опитувальник для оцінки якості життя пацієнток з аденоміозом видано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень в дисертаційні роботі не викликає сумніву. За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 6 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають зі змісту роботи та є обґрунтованими та достовірними.

Робота викладена літературною мовою, ілюстрована таблицями, діаграмами, малюнками, схемами. Висновки і практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження. Не виявлено порушень академічної доброчесності.

Хотілося б також відмітити, що дисертаційна робота гарно оформлена, автор вдало використовував графічне та табличне наведення отриманих даних, що підвищує їх інформативність.

Принципових зауважень по роботі немає.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, прошу в порядку дискусії та уточнення окремих положень надати відповідь на наступні запитання:

Запитання:

1. В чому полягає відмінність та перевага розробленого Вами опитувальника у порівнянні з загальноприйнятою шкалою SF-36 для визначення якості життя пацієнток?

2. Оскільки аденоміоз характеризується активним циклом ангіогенезу, досить багато робіт присвячені вивченню найбільш типового його чинника – судинно-ендотеліального фактору роста, що завжди виявляється в епітеліальних та стромальних клітинах. Чому Ви теж вирішили використати його у своєму дисераційному дослідженні та в чому полягає новизна і практичне значення отриманих Вами результатів?

Висновок

Дисертаційна робота Мєліхової Тетяни Володимирівни на тему: «Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування», виконана в Харківському національному медичному університеті під керівництвом доктор медичних наук, професора Лазуренко Вікторії Валентинівни, представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія», є закінченим науковим дослідженням, виконана на сучасному методичному рівні і вирішує конкретну наукову задачу – розроблено алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу, шляхом дослідження особливостей гормонально-імунологічних, морфологічних порушень та оцінки якості життя жінок з даною патологією, а також визначено критерії ефективності лікування аденоміозу.

Дисертація підготовлена та оформлена згідно вимог наказу МОН №40 ві 12.01.2017 року. Робота повністю відповідає вимогам п.6, 7, 8 "Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради ЗВО, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, а її автору - присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Завідувач кафедри акушерства і гінекології №3
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор **Василь БЕНЮК**

Підпис професора В.О. БЕНЮКА засвідчую
Вчений секретар НМУ, доцент **Роман ПАЛИВОДА**

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 19:07:53 21.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук опонента Бенюка В.О. ОСН 1.doc.p7s
Розмір файлу з підписом: 18.1 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук опонента Бенюка В.О. ОСН 1.doc
Розмір файлу без підпису: 0 Б

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Бенюк Василь Олексійович
П.І.Б.: Бенюк Василь Олексійович
Країна: Україна
РНОКПП: 2159222818
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:07:51 21.08.2023
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF97040000009906160014 8B5B01
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований