

Відгук офіційного рецензента

доктора медичних наук, професора Козуба М.І. на дисертаційну роботу Меліхової Тетяни Володимирівни «Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування», подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність теми. У структурі гінекологічної патології серед захворювань жіночих статевих органів ендометріоз посідає 3-є місце.

Основну частину всіх локалізацій ендометріозу складає генітальний (92-94%). Найчастішою локалізацією генітального ендометріозу є матка, ураження якої має назву аденоміоз (внутрішній ендометріоз). Він становить понад 70-90% серед всіх випадків ураження генітальним ендометріозом.

Складність діагностики аденоміозу пов'язана з великою різноманітністю клінічних проявів хвороби, обумовлених поєднанням аденоміоза з іншою патологією ендометрія.

Збільшення матки, порушення менструального циклу, зокрема дисменорея, менорагія, аномальна маткова кровотеча й болі в ділянці малого тазу вважаються типовими клінічними ознаками аденоміоза, проте ці симптоми співпадають із гістологічним діагнозом усього в 45 % випадків. Якісна передопераційна діагностика потрібна щоб уникнути гістеректомії й уточнити діагноз без хірургічного втручання.

Майже всі гінекологічні захворювання значно впливають на якість життя, психологічне благополуччя й міжособистісні відносини жінок. Вплив цих симптомів вивчено лише частково, і необхідні подальші клінічні дослідження, щоб повністю зрозуміти ступінь цього стану.

Все вище перелічене обумовлює актуальність теми дисертаційної роботи.

Тому **метою** свого дослідження дисертант цілком виправдано вибрала дослідити та удосконалити ранню діагностику для прогнозування розвитку

аденоміозу та визначити критерії ефективності його лікування.

Відповідно до мети були поставлені та повністю виконані основні завдання наукового дослідження.

Представлена робота 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. При виконанні дисертаційної роботи були використані як класичні клінічні, ультразвукові, морфологічні та біохімічні методи, а також соноеластографічні, імуногістохімічні, статистичні методи дослідження, які є сучасними, інформативними та адекватними завданням дослідження.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації є достовірними та обґрунтованими, тому, що вони базуються на підставі проведеного клініко-інструментального обстеження 129 жінок, з яких 38 пацієток з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, 42 пацієткам 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. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків дисертації досягнуто завдяки достатньому клінічному матеріалу та застосуванню сучасних методів його статистичної обробки.

Наукова новизна отриманих результатів

В процесі дослідження особливостей гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом було виявлено збільшення показника судинно-ендотеліального фактору роста (VEGF) у 5 разів ($438,21 \pm 86,17$ пг/мл) порівняно з групою контролю. Це свідчить про те, що даний показник (VEGF) сироватки крові можливо використовувати як маркер ранньої діагностики

аденоміозу.

Виявлені відмінності за кольором картування міометрію пацієнток під час проведення соноеластографії зсувної хвилі досліджуваних груп, де збільшення (Me) E_{mean} (54,7 кПа) було вище показників контрольної групи (24,7 кПа), а медіана E_{max} становила 75,9 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа), достовірно відрізнялися від показників незміненого міометрію, що відіграє важливу роль у ранній діагностиці аденоміозу і/або гіперпластичних процесів ендометрію.

Встановлені імуногістохімічні та морфологічні зміни при аденоміозі з урахуванням показників експресії CD34 та Vcl-2 та маркера проліферації Ki-67 (в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу $12,2 \pm 0,03$ та в клітинах цитогенної стромы $1,9 \pm 0,02$) та експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у базальному шарі ендометрію $6,65 \pm 0,01$ і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу $21,47 \pm 0,05$), підтверджує інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм. Визначені показники можуть використовуватись у післяопераційній діагностиці аденоміозу.

Проведення гістероскопії з прицільною біопсією ендометрію значно поліпшує діагностику аденоміозу, а також може використовуватись для диференціальної діагностики з іншими змінами ендометрію у вигляді гіперпластичних процесів, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Встановлено достовірне підвищення якості життя у всіх жінок незалежно від методу оперативного лікування, зокрема поліпшення таких показників якості життя, як фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я на основі розробленого оригінального опитувальника для визначення якості життя пацієнток з аденоміозом.

Визначені показники дали змогу розробити алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначити критерії ефективності його лікування.

Теоретичне і практичне значення дисертаційної роботи. Теоретичні положення і практичні рекомендації використовують у навчальному процесі

кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету.

Отримані дані дозволили розширити знання про патогенез аденоміозу, а також поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію.

Застосування соноеластографії рекомендується до використання в практичній діяльності, оскільки є неінвазивним та доступним методом ранньої діагностики аденоміозу.

Підвищена експресія білка проліферації Ki-67 може використовуватись в якості діагностичного маркера у виявленні аденоміозу, що визначається в біоптатах ендометрія з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та поєднанні аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрія.

У крові пацієнок з ізольованим аденоміозом та аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію встановлене підвищення показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), що свідчить про можливе використання цього маркера у якості ранньої малоінвазивної діагностики аденоміозу.

Розроблений опитувач для оцінки якості життя хворих на аденоміоз дасть змогу лікарям оцінювати динаміку основних показників, а також може використовуватись для корекції лікувальної тактики.

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

Отримані результати впроваджені в роботу КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями ХРПЦ, КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка», ТОВ «САНА-МЕД» центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.».

Обсяг і структура роботи. Дисертація Меліхової Т.В. написана за

традиційним зразком та складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У вступі автором чітко визначено актуальність обраної теми, мету і завдання дослідження, наведені новизна і практична значущість роботи та особистий внесок здобувача.

В 1-му розділі представлені сучасні дані щодо проблеми розповсюдження аденоміоза та відсутності неінвазивної діагностики його ранніх стадій. Проведений аналіз сучасних джерел літератури розкриває нові перспективи визначення особливостей етіопатогенезу, факторів ризику, діагностики аденоміозу, використано 242 літературних джерела, з яких 156 іноземних, переважно за останні 5 років.

В 2-му розділі представлена загальна характеристика обстежених жінок, методи дослідження та статистичної обробки які були використані в роботі, а також методи лікування. Розподіл на групи організовані правильно, а використані у дослідженні методи, є сучасними і відповідають завданням роботи.

В 3-му розділі відображені результати клініко-лабораторного обстеження пацієнток (гормонального та імунологічного дослідження, а також результати гістологічного дослідження).

4-й розділ також присвячений результатам власних досліджень, а саме визначенню ролі ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію.

Розділ 5 за результатами власних досліджень присвячений морфологічному та імуногістохімічному дослідженню зразків тканини ендометрію з підлягаючим міометрієм. В ньому виділено 4 підрозділи у залежності від результатів досліджуваних груп пацієнтів (результати дослідження фрагментів ендометрія з підлягаючим міометрієм у жінок з аденоміозом I–II ступеня; з аденоміозом у поєднанні з гіперплазією ендометрія;

з гіперпластичними процесами ендометрія; у жінок контрольної групи).

Розділ 6 присвячений результатам власних досліджень з оцінкою якості життя пацієнтів, котрий розподілено на 2 підрозділи: оцінювання якості життя пацієнток за шкалою SF-36 та за розробленим опитувальником.

Розділ 7 присвячений результатам власних досліджень у котрому відображена динаміка показників обстежених жінок на тлі проведеного лікування.

Результати власних досліджень у відповідних розділах викладені в логічному зв'язку, вони є переконливими, містять достатню кількість ілюстративного матеріалу. Наприкінці кожного з розділів, що відбивають результати власних досліджень, присутні проміжні висновки та наведено перелік публікацій здобувачки, які демонструють результати роботи.

Розділ аналізу і обговорення результатів послідовно узагальнює результати дисертаційного дослідження. На основі отриманих результатів сформовано висновки, котрі відповідають меті та завданням дослідження, а також алгоритм дій лікаря акушера-гінеколога для ранньої діагностики цього патологічного процесу та покращення якості життя пацієнток.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження відповідають поставленим завданням та достатньою мірою містять якісні та кількісні показники отриманих результатів з рекомендаціями щодо їх використання.

Повнота викладення матеріалів дисертації. За матеріалами дисертаційного дослідження автором опубліковано 6 наукових статей, з них 1 в базі Scopus, 3 — у фахових виданнях України, 2 — англомовних, в закордонних наукових журналах, в яких повністю відображені основні та додаткові результати роботи. Автором отриманий патент України на корисну модель, 1 авторське свідоцтво, надруковано 12 тез в збірниках міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференцій.

Недоліки змісту й оформлення дисертації. Серед недоліків дисертаційної роботи, які в цілому не знижують позитивної її оцінки, слід відмітити: в тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки; деякі таблиці доцільно було б представити у вигляді діаграм або графіків, що покращило б їх наочне сприйняття.

Принципових недоліків та зауважень до дисертаційної роботи Меліхової Т.В. немає, а виявлені – не зменшують її цінність.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на декілька запитань, що виникли при знайомстві з роботою:

1. Чому пацієнтки досліджуваних груп у таблиці із запропонованими методами лікування були додатково розподілені на підгрупи у залежності від віку?

2. У чому саме полягає новизна використання гістроскопії для діагностики аденоміозу?

Висновок. Дисертаційна робота Меліхової Тетяни Володимирівни на тему: «Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування» є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові наукові положення і обґрунтовані результати, які розв'язують актуальне науково-практичне завдання – удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування з подальшим покращенням якості життя пацієнток.

За актуальністю, рівнем досліджень, наукової новизни, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого

Постановою КМУ №44 від 12.01.2022 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Доктор медичних наук, професор
кафедри акушерства та гінекології №3
Харківського національного медичного університету



М. І. Козуб

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:36:09 22.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук рецензента Козуба М.І..doc.p7s

Розмір файлу з підписом: 87.9 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук рецензента Козуба М.І..doc

Розмір файлу без підпису: 69.0 КБ

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

Підписувач: КОЗУБ МИКОЛА ІВАНОВИЧ

П.І.Б.: КОЗУБ МИКОЛА ІВАНОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2041700774

Організація (установа): КП КНП ХОР ОКСДРЗН

Код ЄДРПОУ: 02003570

Посада: СПІВРОБІТНИК

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:36:08 22.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000061F9F90086420404

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований