

Відгук офіційного опонента

доктора медичних наук, доцента Шаповал О.С. на дисертаційну роботу Мєліхової Тєтяни 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 дисертаційної роботи не викликає сумнів, оскільки ендометріоз і досі залишається на третьому місці у структурі гінекологічної патології серед захворювань жіночих статевих органів.

Основну частину, близько 92-94 %, всіх локалізацій ендометріозу складає саме генітальний, а найчастішою його локалізацією є матка. Ураження на аденоміоз становить понад 70-90% серед всіх випадків генітального ендометріозу.

Серед великого різноманіття клінічних проявів хвороби у вигляді збільшення матки, порушень менструального циклу, зокрема дисменореї, менорагії, аномальних маткових кровотеч та болі в ділянці малого тазу, що вважаються характерними проявами аденоміозу, складність діагностики обумовлена саме поєднанням аденоміозу з іншою патологією ендометрію.

Враховуючи всі вище перераховані прояви хвороби, можна зробити висновок про значне погіршення якості життя пацієнток з аденоміозом, що також впливає і на працездатність, і на психологічне благополуччя, і на соціальні відносини. Проте, вплив цих симптомів на якість життя жінок вивчено лише частково, що обумовлює необхідність проведення подальших більш поглиблених клінічних дослідження.

Метою свого дослідження дисертантка обрала дослідити та удосконалити ранню діагностику для прогнозування розвитку аденоміозу та визначити критерії ефективності його лікування.

Відповідно до сформованої мети поставлені основні завдання наукового

дослідження, котрі були повністю виконані.

Дисертаційна 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.

Повнота викладення матеріалів дисертаційної роботи.

За матеріалами дисертації автором було опубліковано 6 наукових статей. Серед них 1 стаття в наукометричній базі Scopus, 3 статті — у фахових виданнях України, 2 статті — англійські, котрі опубліковано в закордонних наукових журналах, в яких повністю відображені основні та додаткові результати роботи. Також автором отриманий 1 патент України на корисну модель, 1 авторське свідоцтво, надруковано 12 тез в збірниках міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференцій.

Наукова новизна отриманих результатів.

Проведене дослідження особливостей гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом виявило збільшення показника судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в 5 разів ($438,21 \pm 86,17$ пг/мл) у порівнянні з групою контролю, що свідчить про те, що показник судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) сироватки крові може використовуватись у якості маркера ранньої діагностики аденоміозу.

Гістероскопія з прицільною біопсією ендометрію значно поліпшує діагностику аденоміозу і може використовуватись для диференціальної діагностики аденоміозу з іншими змінами ендометрію, такими як гіперпластичні процеси, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Зміни, що було встановлено при проведенні імуногістохімічних та морфологічних досліджень у пацієнок з аденоміозом, 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. Це доводить, що визначені показники можуть використовуватись у якості післяопераційної діагностики аденоміозу.

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

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

На основі визначених показників розроблено алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначені критерії ефективності його лікування.

Теоретичне і практичне значення дисертаційної роботи.

Завдяки отриманим даним вдалось розширити знання про патогенез аденоміозу, а також поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та вдосконалити його ранню діагностику.

Оскільки соноеластографія є неінвазивним та доступним методом ранньої діагностики аденоміозу, вона рекомендується до використання в практичній діяльності лікарів.

Розроблений особисто дисертанткою опитувач для оцінки якості життя хворих на аденоміоз, надасть змогу оцінювати динаміку основних показників,

як фізичного так і психічного здоров'я жінок, а також може використовуватись для корекції лікувальної тактики.

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

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

Розроблений на основі отриманих даних алгоритм ведення пацієток з аденоміозом, допоможе в його ранній діагностиці для прогнозування розвитку патологічного процесу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Отримані результати було впроваджено 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.». Всі практичні рекомендації та теоретичні положення використовують у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота Меліхової Тетяни Володимирівни містить такі розділи, як вступ, огляд літератури, розділ «Матеріал і методи дослідження», п'ять розділів власних досліджень, розділ присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел.

Вступ містить чітко сформовані актуальність обраної теми, мету дослідження і його завдання, особистий внесок здобувача, визначені новизна і практична значущість роботи.

1-й розділ розкриває сучасні дані щодо розповсюдження аденоміозу, етіопатогенезу та факторів ризику захворювання. Викладена проблема відсутності надійних методів його ранньої неінвазивної діагностики. Використано 242 літературних джерела, з них 156 іноземних, переважно за останні 5 років, решта - вітчизняні.

2-й розділ містить загальну характеристику 129 обстежених жінок, які прийняли участь у дослідженні, яких було рандомізовано на групи. Використано достатню кількість сучасних методів дослідження, наведена їхня методологія, описано схеми проведеного лікування, а також проведено статистичну обробку отриманих результатів.

3-й розділ відображає результати клініко-лабораторного обстеження пацієнок, а саме гормонального, імунологічного та гістологічного досліджень.

4-й розділ присвячений визначенню ролі ультразвукової еластографії в діагностиці аденоміозу та в групі пацієнок з поєднанням аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію.

5-й розділ містить результати власних досліджень, описує дані морфологічного та імуногістохімічного дослідження зразків тканини ендометрію з підлягаючим міометрієм. Даний розділ розділений на 4 підрозділи у залежності від результатів досліджуваних клінічних груп пацієнтів. Докладно описані 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 та жінок контрольної групи.

6-й розділ поділений на 2 підрозділи та містить результати власних досліджень, присвячених оцінці якості життя пацієнок згідно з оцінюванням за шкалою SF-36 та за власноруч розробленим опитувальником.

7-й розділ присвячений результатам власних досліджень, відображає

динаміку клініко-лабораторних показників обстежених жінок на фоні проведеного комбінованого лікування.

Розділ **аналізу і обговорення результатів** розкриває послідовне узагальнення результатів дисертаційної роботи, містить логічно сформовані висновки, які повністю відповідають меті та завданням дослідження, а також алгоритм дій лікаря акушера-гінеколога для ранньої діагностики цього патологічного процесу та заходи покращення якості життя пацієнток. Результати власних досліджень є переконливими. Дисертація містить достатню кількість ілюстративного матеріалу. Наприкінці кожного з розділів присутні проміжні висновки, які відбивають результати власних досліджень, та наведено перелік публікацій, які демонструють результати роботи. Сформовані висновки та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи та достатньою мірою містять якісні та кількісні показники отриманих результатів з практичними рекомендаціями щодо їх використання.

Ступінь обґрунтованості наукових положень.

До дослідження було залучено 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. В ході виконання дисертаційної роботи були використані наступні методи дослідження: загальноклінічні, ультразвукові, морфологічні, біохімічні методи, а також соноеластографічні та імуногістохімічні. А високий ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків дисертації досягнуто завдяки застосуванню сучасних методів його статистичної обробки.

Робота написана державною мовою, ілюстрована малюнками, діаграмами, таблицями та схемами. Висновки і практичні рекомендації логічно витікають з результатів дисертаційного дослідження. Порушень академічної

доброчесності не було виявлено і принципових зауважень до роботи немає.

Запитання:

1. Чому пацієнтки досліджуваних груп у таблиці із запропонованими методами лікування були додатково розподілені на підгрупи у залежності від віку. Які критерії включення та виключення в дослідження Ви використовували?
2. Чому Ви не провели додаткове імуногістохімічне дослідження через 6 та 12 місяців після лікування?
3. У чому саме полягає новизна використання соноеластографії для діагностики аденоміозу?
4. Яким чином проводилося зниження пролактину в обстежуваних групах пацієнток?

Висновок. Дисертаційна робота Меліхової Тетяни Володимирівни на тему: «Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування» містить нові наукові положення і обґрунтовані результати, а також є завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне науково-практичне завдання з удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування, що також значною мірою покращує якість життя цієї категорії пацієнток.

За рівнем досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю отриманих даних, сформованих висновків, а також 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

ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Доктор медичних наук, доцент
кафедри акушерства та гінекології
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету МОЗ України



сноручний підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
ділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
_____ 20__ р. Підпис *С.С. Шаповал*
О. Бабенко

О. С. Шаповал

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:51:23 21.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук опонента Шаповал О.С..doc.p7s

Розмір файлу з підписом: 92.1 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук опонента Шаповал О.С..doc

Розмір файлу без підпису: 74.0 КБ

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

Підписувач: Шаповал Ольга Сергіївна

П.І.Б.: Шаповал Ольга Сергіївна

Країна: Україна

РНОКПП: 3031407763

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 16:51:21 21.08.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000008A7B1D0066DA5501

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

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

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

Сертифікат: Кваліфікований