

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника Н.В. Косей на дисертаційну роботу
Базюти Людмили Зіновіївни на тему: **«Обґрунтування профілактики,
ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок
репродуктивного віку»**, що подається до офіційного захисту до
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.01 – акушерство і гінекологія

1. Актуальність обраної теми

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) у пацієнток репродуктивного віку завжди знаходилися в центрі уваги науковців через високий ризик малігнізації. За даними літератури, частота ГПЕ складає до 40 % у структурі всієї гінекологічної патології, а в поєднанні з лейоміомою матки - показник сягає 76%. Серед пацієнток репродуктивного віку дана патологія трапляється у 50% випадків і призводить до різноманітних порушень менструальної функції, аномальних маткових кровотеч, анемії та безпліддя, при цьому репродуктивна функція після лікування ГПЕ реалізується лише у 27% випадків. З іншого боку, актуальність своєчасної діагностики та лікування ГПЕ обумовлена онкологічною настороженістю. На сьогодні рак ендометрія займає третє місце серед онкологічної патології у жінок України, і в 75% випадків він розвивається на тлі ГПЕ.

Зважаючи, що морфологічні та молекулярно-біологічні особливості ГПЕ ще маловивчені, а гіперплазія є однією з основних форм неінвазивної проліферації слизової оболонки матки, останнім часом прослідковується тенденція до вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку ГПЕ і пошуку предикторів її трансформації у рак ендометрія. Особливості різних морфотипів ГПЕ та генетичні порушення, які призводять до інактивзації

пухлинно-супресорних генів, підвищення проліферації, ангиогенезу, зниження процесів апоптозу, і визначають ризик трансформації ГПЕ у рак ендометрія. Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у тому, що дисертантом вперше впроваджено патогенетично обґрунтований алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику ГПЕ у жінок репродуктивного віку, розроблено прогностичну, ранню діагностичну тактику щодо порушень структури ендометрія з урахуванням експресії маркерів проліферації (Ki-67) та інгібітора апоптоза (сурвівін), рецепторів до статевих стероїдних гормонів. Встановлені імуно-гормональні, морфологічні та імуногістохімічні особливості різних типів ГПЕ.

Дисертаційне дослідження Л.З. Базюти «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» спрямоване на вивчення саме вказаних проблем, що визначає актуальність обраної теми.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами.

Дисертація виконана як фрагмент науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Клініко-діагностичні критерії змін в гормональнозалежних органах і системах організму жінки в період перименопаузи та менопаузи» (реєстраційний номер 0114U003565) і кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (реєстраційний номер 0107 U 011173).

3. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані Базютою Л.З. основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на достатній кількості обстежених

пацієнок з ГПЕ. Обстежено 90 жінок репродуктивного віку з різноманітними гістотипами ГПЕ (основна група) і 40 практично здорових пацієнок (контрольна група). Розподіл підгруп жінок основної групи відповідає алгоритмам надання допомоги пацієнткам з даною патологією згідно Наказу МОЗ України і Міжнародній класифікації, заснованій на особливостях структурних і цитологічних змін ендометрія. Автором проведено ретельне дослідження клінічного перебігу ГПЕ, спеціальне гінекологічне обстеження, інструментальне дослідження, залучені сучасні імунологічні, молекулярно-генетичні та гістіохімічні методики дослідження ендометрія із використанням сучасних реактивів. Об'єм проведених досліджень і одержаних результатів цілком достатній для реалізації мети та поставлених завдань дослідження, що дало можливість обґрунтувати основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи.

4. Ступінь достовірності основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Клінічні дослідження, викладені у дисертації Л.З. Базюти, супроводжувалися відповідними контролями, що дозволило встановити ступінь достовірності основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. Для порівняння окремих гематологічних показників крові і каріотипування лейкоцитів крові використані лабораторні дані 15 жінок із раком ендометрія. Групи порівняння були репрезентативними за всіма показниками.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації є вірогідними, оскільки базуються на достатній кількості клінічного матеріалу. Достовірність результатів підтверджена обробкою отриманих даних за допомогою статистичної програми. Використані дисертанткою методики є загально визнаними, адекватними до поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. До обговорення залучено достатню кількість літературних джерел - 283, з яких половина – іноземних.

На основі аналізу клінічних, лабораторних, інструментальних даних та вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія розроблено

патогенетично обґрунтований підхід до формування груп підвищеного онкологічного ризику, відповідно до якого визначено тактику лікувального супроводу гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. Застосування алгоритму лікування і профілактики рецидивів ГПЕ з урахуванням змін імунологічної реактивності організму, порушень морфогістохімічної структури ендометрія і молекулярно-генетичних досліджень лімфоцитів периферичної крові жінок дозволило знизити кількість рецидивів ГПЕ у 1,92 разу, порушень менструального циклу - у 2,46 разу і підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року в 1,81 разу порівняно з традиційними методами терапії.

У результаті дослідження дисертанткою встановлено, що урахування генетичних чинників і використання цитодіагностики в обстеженні пацієнток з ГПЕ мають вагомим прогностичне значення щодо профілактики раку ендометрія на ранніх стадіях розвитку. Результати досліджень показали варіації рівня спонтанних аберацій у пацієнток основної групи за рахунок аномалій числа хромосом і аберацій хроматидного типу. Цитогенетичні дослідження лімфоцитів периферичної крові пацієнток з ГПЕ дозволили виявити фрагільні сайти хромосом, які за локалізацією збігаються з багатьма генами, які, за інформацією електронних баз даних OMIM, беруть участь у розвитку раку ендометрія. Молекулярно-біологічні характеристики різних морфотипів ГПЕ визначені на підставі аналізу змін маркерів проліферації Ki-67 та апоптозу – сурвівін в ядрах і цитоплазмі клітин ендометрія. Динаміку змін експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів простежено за співвідношенням ER/PR. Викладене вище дозволило констатувати, що своїми дослідженнями та одержаними результатами Л.З. Базюта внесла суттєвий внесок у розвиток нового наукового напрямку медичної науки, який спрямований на вирішення мети дослідження.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження, основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій,

сформульованих у дисертації для медичної науки та практики охорони здоров'я.

Робота Л.З. Базюти характеризується практичною спрямованістю. Вона направлена на діагностику, розробку патогенетичного лікування, профілактику рецидивів і прогнозування перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку, рівень якої останнім часом підвищився.

Автор визначила критерії, за якими сформувала групи онкологічного ризику пацієток з ГПЕ, розробила та впровадила в практичну медицину комплекс клінічно-лабораторного обстеження жінок з даною патологією. Проведені корелятивні паралелі між клінічним перебігом ГПЕ і особливостями морфологічних змін в ендометрії.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впровадженні і використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Одеського національного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», Ковельського медичного коледжу та лікувальній практиці Хмельницької обласної лікарні, Хмельницького міського і обласного перинатальних центрів, Одеського пологового будинку № 2, Одеської обласної лікарні, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Вінницького пологового будинку №2, Хмельницької ЦРЛ, у жіночих консультаціях Хмельницьких міських поліклінік №1 і №4, що дозволяє констатувати про важливе значення дисертаційної роботи Л.З. Базюти для медичної науки і практичної охорони здоров'я.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації, основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях.

Одержані результати роботи, її основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені у 13 наукових працях: у 6 статтях фахових

видань, рекомендованих ДАК України, одній статті в іноземному виданні та 6 тезах. Матеріали дисертаційного дослідження заслуховувалися та обговорювалися на семи наукових форумах України.

У вступі дисертант розкрила актуальність наукової проблеми та її значення для медичної науки, обґрунтувала дані, необхідні для розробки обраної теми, довела необхідність і важливість проведення дослідження у даному напрямку.

У розділі «Огляд літератури» автор провела ґрунтовний аналіз літературних даних, висвітлила сучасні доробки вітчизняних і зарубіжних науковців, дискусійні питання, провела аналіз чинників ризику виникнення ГПЕ. Розділ викладено на 25 сторінках комп'ютерного тексту, містить три підрозділи. Дисертант націлила увагу на раціональні підходи науковців до визначення етіопатогенезу ГПЕ, диференційованих підходів до діагностики та сучасної лікувальної тактики вказаної патології з порівняльною характеристикою сучасних фармакологічних засобів.

Розділ «Матеріал та методи досліджень» повністю відповідає основним завданням дослідження, характеризує клінічну вибірку пацієнок, включає використані сучасні клінічно-лабораторні, інструментальні і статистичні методи дослідження, які адекватні поставленим завданням.

Розділ 3 (клінічна характеристика пацієнок) ретро- і проспективно висвітлює клінічний перебіг ГПЕ у обстежених жінок, особливості репродуктивного анамнезу, спадкової і фонової патології, що дозволило визначити чинники ризику виникнення ГПЕ у групах обстеження.

Результати досліджень четвертого розділу «Прогноз перебігу гіперплазії ендометрія за результатами дослідження імунно-ендокринних порушень і каріотипування хромосом лімфоцитів» викладені автором послідовно та логічно. Дисертанткою визначені зв'язки показників клітинного імунітету, ендокринних змін і спадковості у жінок з ГПЕ. Приділено особливу увагу комплексному вивченню змін імунної та ендокринної систем, оскільки останні забезпечують функціонування

регуляторних механізмів і здатні впливати на активність імунних реакцій. Проведені сучасні молекулярно-генетичні дослідження і аналіз хромосомних аберацій. Розділ характеризує сучасну діагностику ГПЕ за лабораторними, морфологічними, гістохімічними, молекулярно-генетичними ознаками, добре і якісно ілюстрований таблицями і рисунками, характеризує високу якість досліджень із залученням сучасної діагностичної бази лабораторії із відповідним обладнанням.

У розділі «Клінічно-морфологічна характеристика ендометрія за різних гістіотипів гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» дисертант показала, що експресія сурвівіну зростала по мірі прогресування патологічного процесу у залозах ендометрія і була найвищою при аденокарциномі ендометрію. Експресія Ki-67 була нижчою за будь-якого типу ГПЕ порівняно зі зразками незміненого ендометрія стадії проліферації ($p < 0,05$) і вищою за будь-якого типу ГПЕ і аденокарциноми, ніж у фазі секреції ($p < 0,05$). Гіперпластичні процеси ендометрія без атипії характеризувалися низькою експресією Ki-67 з достовірним зростанням експресії при передракових його змінах.

Дисертант виявила, що рівень експресії Ki-67 підвищувався з посиленням патологічного процесу. Інтенсивність експресії естрогенових рецепторів була значно нижчою в ендометрії за комплексної неатипової ГПЕ порівняно з простою неатиповою ГПЕ і нормальним ендометрієм. За наявності ГПЕ спостерігався низький рівень експресії прогестеронових рецепторів, особливо за умов атипової його гіперплазії.

На основі отриманих даних і встановлених механізмів розвитку ГПЕ дисертант запропонувала патогенетично обґрунтований комплекс профілактики рецидивів і консервативного лікування ГПЕ, який викладено у розділі 6. Розділ ілюстрований рисунками морфологічних змін ендометрія після застосування комплексного лікування. Опрацьовані моменти лікування ГПЕ відповідно до визначення груп онкологічного ризику.

У розділі «Аналіз результатів дослідження» автор визначила найважливіші результати наукового дослідження, підвела підсумок проведеної роботи і доцільність використання отриманих даних.

Висновки та практичні рекомендації повністю відображають результати проведених досліджень, що відповідають поставленим дисертантом задачам, і є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел включає 283 літературних джерела, які відображають сучасні наукові роботи і характеризують наукову ерудицію автора. Характеризуючи в цілому дисертаційну роботу Базюти Л.З. необхідно констатувати, що дисертантом проведено глибоке за змістом та вагоме у науковому та практичному відношенні дослідження з встановленням ефективності діагностики, лікування та профілактики ГПЕ у пацієнток репродуктивного віку.

7. Структура дисертації

Робота Л.З. Базюти написана за загальноприйнятим планом дисертаційних робіт, викладена на 170 сторінках тексту, і складається зі вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Останній нараховує 283 бібліографічних описів, із них 149 зарубіжних авторів. Роботу ілюстровано 17 таблицями та 22 рисунками.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт претендента принципів зауважень не було. Проте, необхідно відзначити наступні зауваження по оформленню дисертації, які не є принципovими і не зменшують значущість роботи: зустрічаються поодинокі невдалі формулювання і орфографічні помилки. Виявлені недоліки не є суттєвими і принципovими та жодним чином не відображаються на науковій та практичній цінності дисертації в цілому.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою до дисертантки виникло запитання: «Які перспективи застосування генотипування у діагностиці ГПЕ Ви бачите для практичної медицини?»

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Базюти Людмили Зіновіївни на тему: «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності висвітлюють рішення конкретної наукової задачі – підвищення ефективності ранньої діагностики та комплексного лікування ГПЕ у жінок репродуктивного віку шляхом формування груп підвищеного онкологічного ризику. Робота має суттєве значення для своєчасного виявлення прогнозу ГПЕ та зниження захворюваності на рак ендометрію.


Дисертаційна робота «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК України, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник відділення
ендокринної гінекології ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України»
д. мед. н., старший науковий співробітник

Мосей

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Н.В. Мосей
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР ІНСТИТУТУ



Савченко