

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Горбань Наталії Євгенівни «Гіперплазія ендометрія та поліп тіла матки у жінок репродуктивного віку (прогнозування, аспекти патогенезу, діагностика та лікування)», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Актуальність теми дослідження.** Проблема розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку має медико-соціальний характер, складаючи до 40 % в структурі гінекологічних захворювань, призводячи до зниження фертильності та ризиків розвитку онкологічної патології.

Багатофакторність патогенезу гіперплазій та поліпів ендометрія створює труднощі у виборі підходу до тактики лікування, оскільки, незважаючи на велику кількість наукових досліджень, ще до кінця не з'ясовані причини неефективності гормональної терапії окремих когорт пацієнок, а також причини виникнення рецидивів захворювання. На особливу увагу заслуговує проблема раннього виявлення гіперпроліферативної ендометріальної патології. Гістологічне дослідження зішкрібів слизової оболонки матки – як золотий стандарт верифікації діагнозу – найбільш інформативний метод діагностики патологічних процесів в порожнині матки у порівнянні з ультразвуковим дослідженням, проте, він має низку недоліків, основним з яких є інвазивність, у зв'язку з чим існує необхідність розробки діагностичних і прогностичних критеріїв, які з високою точністю навіть при невеликій кількості матеріалу дозволять встановити правильний діагноз.

Все вищевикладене свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планових НДР наукового відділу планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії,

акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14 U 003086, термін виконання 2014–2016 рр.) та «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17 U 004535, термін виконання 2017–2019 рр.). Автор наукового дослідження є безпосередньо виконавцем означених тем.

**Мета та завдання дослідження.** Мету дослідження чітко сформульовано, що дозволяє поетапно вирішити актуальне наукове завдання щодо підвищення ефективності лікування неатипової гіперплазії і поліпів ендометрія, збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок шляхом обґрунтування, розробки та впровадження комплексного персоніфікованого діагностично-лікувального алгоритму на підставі аналізу бактеріально-вірусного інфікування, стану рецепторного профілю та імуногістохімічних характеристик ендометрія. Для досягнення мети визначено 8 чітких завдань від статистичного дослідження частоти та структури гінекологічної патології репродуктивної системи серед жіночого населення України та Київської області до розробки обґрунтованого комплексу лікувально-діагностичних заходів за наявності різних видів гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку з використанням сучасних, але доступних технологій.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Автором дисертації встановлено нові аспекти патогенезу гіперплазій та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Визначено, що у пацієток з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія має місце формування патологічної мікробіоти як статевих шляхів, так і кишечника. Уточнена роль бактеріально-вірусного інфікування в патогенезі розвитку поліпів та гіперплазії ендометрія без атипії, що дає можливість представити запальний фактор як один із провідних механізмів

у формуванні таких патологічних станів. Отримані дані свідчать, що поряд із доведеною гормональною теорією виникнення такої патології важливу роль відіграють бактеріально-вірусні агенти, що призводять до пошкодження рецепторного апарата ендометрія із подальшим спотворення його функціонування. Визначено, в основі формування ендометріальних поліпів лежить запальний процес. Вперше встановлено, що у жінок з поліпами ендометрія визначалась наявність експресії антигенів цитомегаловірусу в порожнині матки у 54,8 % випадків, в той час, як при гіперплазії ендометрія без атипії – у 38,3 % жінок. Доведено, що рівні концентрацій як Ig G-антитіл, так і Ig M-антитіл до вірусної інфекції в сироватці крові у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія без атипії мають чітку залежність від ступеня експресії антигену в ендометріальній тканині та можуть бути достовірними неінвазивними маркерами хронічної персистоючої вірусної інфекції в організмі жінки. Розкриті особливості рецепторного профілю ендометрія в динаміці менструального циклу в залежності від наявності хронічного запального процесу.

Важливим аспектом наукової новизни дисертації є те, що запропоновані патогенетично обгрунтовані діагностично-лікувальні підходи у тактиці веденні пацієток з гіперпроліферативними процесами ендометрія, які підвищують ефективність терапії та знижують частоту рецидивів цієї патології.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в тому, що чітко висвітлені аспекти морфо-функціонального стану, особливості бактеріально-вірусного інфікування та стан рецепторного профілю слизової оболонки порожнини матки за її гіперпроліферативних змін, що дало змогу розробити та обгрунтувати патогенетично різні підходи до лікування такої патології. Розраховано прогностичні критерії щодо виникнення поліпів та гіперплазії ендометрія без атипії та виявлені локальні зміни рецепторного профілю, що надає можливість визначити патогенетично обгрунтований метод лікування пацієток з гіперпроліферативною ендометріальною патологією. Автором дисертації запропонований ефективний диференційований лікувальний алгоритм – від

хірургічного втручання до консервативної терапії із застосуванням антибактеріальної, противірусної, гормональної терапії.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Для вирішення завдань, визначених у дисертаційному дослідженні автором розроблений чіткий та послідовний дизайн, сформований на засадах доказової медицини (добір матеріалу, методи та аналіз результатів дослідження). Автором всебічно обстежено 280 жінок репродуктивного віку. У дослідженні застосовані сучасні інформативні методи: лабораторні, інструментальні, функціональні та статистично-математичні. У дисертації детально вивчено перебіг різних видів гіперпроліферативної патології ендометрія, визначено прогностичні фактори ризику, частоту і час розвитку ускладнень, особливості діагностики та ефективності лікування та попередження рецидивів.

Враховуючи зазначене вище, можна вважати, що наукові положення, висновки і практичні рекомендації підтверджені достатньою кількістю обстежених жінок; групи підібрані коректно; клінічні та лабораторні методи дослідження виконані у великому обсязі; результати оцінено та проаналізовано за допомогою адекватних статистичних методів. Сформульовані автором висновки випливають з отриманих фактичних результатів і їх слід визнати обґрунтованими та достовірними. Розроблені дисертантом практичні рекомендації, безумовно, є актуальними, мають суттєве клінічне значення, достатньо апробовані в клінічній практиці та виявилися ефективними.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації опубліковано 24 наукових роботи, з яких 21 – статті у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 деклараційні патенти України на корисну модель та 2 публікації у матеріалах науково-практичних конференцій. У цих публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

Основні теоретичні положення та практичні результати дисертації оприлюднено на численних конгресах, конференціях та форумах, у тому числі з

міжнародною участю. Вищевказані дані про результати викладу дисертаційного дослідження повністю відповідають вимогам до докторських дисертацій.

**Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації.** Дисертація побудована за класичним принципом та складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Список використаних джерел охоплює необхідну кількість джерел кирилицею та латиною. Робота ілюстрована 36 таблицями та 63 рисунком.

Автор у вступі, посилаючись на дані сучасних наукових джерел, висвітлює актуальність означеної проблеми, вказує на невирішені питання стосовно гіперпроліферативної патології ендометрія, обґрунтовує необхідність подальшої розробки обраного наукового напрямку дослідження, визначає мету, завдання дисертаційної роботи, наводить зв'язок роботи з науковими програмами, описує наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, висвітлює свій особистий внесок у виконанні дисертаційної роботи, представляє дані про апробацію дисертації та публікацію отриманих даних.

В огляді літератури наведено детальний аналіз сучасних поглядів на фактори ризику, патогенез, клінічні прояви, діагностику та лікування гіперпроліферативної патології ендометрія. Автором представлено дані про підвищення частоти гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку, окреслено невирішені питання та основні напрямки наукового пошуку, що обумовлює доцільність проведення дослідження.

Дисертантом у другому розділі у достатньому обсязі наведено дані про розподіл обстежених пацієнток на групи, проведено клініко-лабораторну оцінку жінок, опис основних методів дослідження. Методи досліджень, які використовувалися у роботі, є об'єктивними та загальноновизнаними. Автор детально описала спеціальні методи дослідження із зазначенням лабораторій, де вони проводилися. Горбань Н.Є. вибрала сучасні методи статистичної обробки, що є достатнім для оцінки та аналізу отриманих результатів.

У третьому розділі докторської дисертації проаналізовано показники частоти, поширеності та ризиків виникнення основних гінекологічних захворю-

вань жіночого населення України за 2010-2017 роки та детально висвітлені особливості гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку – мешканок Київської області. За даними відомчої статистики в Україні частота порушень менструального циклу (ПМЦ) за період дослідження дорівнювала  $15,69 \pm 0,01$  ‰ серед 1000 жінок фертильного віку з десятикратною різницею між показником в областях, а частота раку тіла матки у дорослих жінок зафіксована на рівні  $3,88 \pm 0,01$  ‰.

Ретроспективний аналіз гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку-мешканок Київської області показав, що доброякісна гіперпроліферативна патологія жіночих статевих органів зустрічалась у кожної другої жінки ( $49,08 \pm 1,88$  ‰), частота ПМЦ сягала  $396,33 \pm 18,37$  ‰, найчастіше вони виявлялися серед жінок у віковій групі 19–34 років, у яких неатипова гіперпроліферативна патологія ендометрія зустрічалась втричі частіше порівняно з тими, хто мав нормальний менструальний цикл (гіперплазія ендометрія -  $6,63 \pm 1,93$  ‰ проти  $2,32 \pm 0,93$  ‰) поліпи ендометрія - в чотири рази більше ( $4,82 \pm 1,66$  ‰ проти  $1,16 \pm 0,66$  ‰), що стало підґрунтям для пошуку шляхів удосконалення діагностично-лікувальних заходів для підвищення репродуктивного потенціалу та поліпшення показників здоров'я жінок України.

У четвертому розділі детально наведено клінічну характеристику пацієнок репродуктивного віку із неатиповою гіперплазією ендометрія та поліпами ендометрія, достовірно визначені основні прогностичні фактори розвитку такої патології, важливим є чіткий перелік ознак, які не пов'язані із збільшенням шансів на виникнення гіперпроліферативної патології, описано інструментально-діагностичні методи обстеження.

Результати цього розділу показали, що в структурі неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія провідне місце займають ендомет-

метріальні поліпи – 77,5 %, гіперплазія ендометрія – 22,5 %, в тому числі у 12,7 % випадків – в поєднанні із поліпами. Доведено, що до факторів ризику розвитку ендометріальних поліпів, відповідно до багатфакторної логістичної моделі, відносяться хронічний запальний процес ендометрія, який достовірно збільшує ризик розвитку ендометріальних поліпів ( $p = 0,002$ ) в репродуктивному віці в 1,8 разу, а поєднання його з фіброзом строми збільшує ризик вдвічі – в 3,6 рази, що підтверджує одну з концептуальних основ сучасної теорії багатфакторності в етіології гіперпроліферативних процесів.

Характерними клінічними проявами є їх поєднання із гіперпроліферативною патологією міометрія: з лейоміомою – до 40,4 % та аденоміозом – до 36,3 %, що призводить до виникнення безплідності у кожної другої жінки з гіперпроліферативною патологією ендометрія тривалістю до 5 років.

У розділах 5, 6 та 7 подано основні результати наукових досліджень автора. Це найголовніші розділи дисертаційної роботи, в яких представлено лабораторні дані обстеження пацієток: визначення бактеріально-вірусологічного навантаження різних біологічних середовищ у жінок репродуктивного віку та їх рецепторний профіль ендометрія в динаміці, залежно від виду гіперпроліферативної патології ендометрія, проведено порівняння та виявлено особливості кожного з варіантів – неатипової гіперплазії ендометрія, поліпів або їх поєднання.

Автором встановлено, що наявність цитомегаловірусу в порожнині матки серед жінок з ендометріальними поліпами визначається у 54,8 % випадків, в той час як при гіперплазії ендометрія без атипії – у 38,3 % жінок, при цьому рівні концентрацій як IgG-антитіл, так і IgM-антитіл до вірусної інфекції в сироватці крові мають чітку залежність від ступеня експресії антигена в ендометріальній тканині.

Доведено, що у жінок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія майже в третині випадків (30,0 %) імуногістохімічно виявлено ознаки хронічного ендометриту, що було підтверджено наявністю позитивної реакції на CD-138 та специфічного маркера циклооксигенази-2 в тканині, що свідчить про роль запального процесу, як одного із провідних факторів в етіопатогенезі гіперпла-

стичних змін ендометрія. Визначено, що за наявності ендометріальних поліпів морфологічні та імуногістохімічні дослідження свідчать, що в основі їх формування лежить запальний процес, що підтверджується наявністю хронічного ендометриту у 80 % пацієток з мікрополіпозом та у 43,5 % жінок із залозисто-фіброзною будовою поліпів.

Установлено, що у пацієток з гіперплазією ендометрія без атипії мають місце порушення циклічності тканинних змін, що характеризується гіперекспресією естрогенових рецепторів на фоні зниження рівня експресії прогестеронових рецепторів, в той час як при ендометріальних поліпах відмічається зниження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів за будь-якої морфологічної будови (до 28-33 %), що свідчить про незначну чутливість поліпів до впливу гормональної терапії.

Матеріали розділів відповідають самостійній клінічній роботі дисертантки, є оригінальними, результати дозволяють обґрунтувати патогенетичні підходи до тактики ведення жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативною патологією ендометрія, зробити чіткі висновки та запропонувати практичні рекомендації. Розділи проілюстровано належно підібраними графіками, таблицями та рисунками високої якості.

У восьмому розділі автор обґрунтовує та наводить поетапний логічний діагностично-лікувальний алгоритм для пацієток з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія.

Впровадження розробленого алгоритму діагностичних і лікувальних заходів показало свою високу ефективність у жінок репродуктивного віку із ГПЕ без атипії, що дало змогу отримати меншу у 2,5 разів частоту рецидивів ( $13,04 \pm 2,48$  % проти  $33,33 \pm 5,80$  %,  $p < 0,01$ ): у жінок з гіперплазією ендометрія це становило  $15,57 \pm 3,28$  % проти  $41,03 \pm 7,88$  % ( $p < 0,01$ ), у обстежених з поліпами ендометрія –  $8,06 \pm 3,46$  % проти  $22,22 \pm 8,00$  % ( $p < 0,01$ ). Показало свою ефективність у  $84,24 \pm 2,69$  % жінок основних груп (на противагу  $42,42 \pm 6,08$  % ( $p < 0,001$ )): у жінок з гіперплазією ендометрія це склало  $82,79 \pm 3,42$  % проти  $41,03 \pm 7,88$  % ( $p < 0,001$ ), у обстежених з поліпами ендометрія –  $87,10 \pm 4,26$  % проти  $44,44 \pm 9,56$  % ( $p < 0,001$ ).



У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» дисертант у концентрованому вигляді наводить основні отримані результати. Цей розділ викладено лаконічно, легко сприймається, зауважень не викликає.

Висновки дисертації є конкретними, ґрунтуються на отриманих автором фактичних даних. Вони логічно випливають зі змісту наукової роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і дають відповіді на поставлені завдання.

Практичні рекомендації повністю ґрунтуються на матеріалах дисертаційної роботи та встановлених дисертантом фактах. Зауважень щодо інтерпретації автором отриманих результатів та формулювання немає. Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, дослідження проведені з використанням сучасних методик, які дозволяють зробити рекомендації, які доцільно впроваджувати в практичну діяльність.

**Оцінка ідентичності змісту автореферату та основних положень дисертації.** Автореферат дисертаційного дослідження Горбань Наталії Євгенівни повністю відображає зміст дисертації, відповідає головним її положенням, оформлений згідно вимогам МОН України. Зміст автореферату та основних положень дисертаційної роботи є ідентичним.

Дисертація відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

**Рекомендації по подальшому використанню результатів праці.** Результати даного дисертаційного дослідження можуть бути використані під час навчання лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та лікарів-курсантів. Широке впровадження результатів наукового дослідження значно буде полегшено у разі підготовки автором інформаційних листів та методичних рекомендацій для практичних лікарів.

**Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.** Важливих зауважень по дисертаційній роботі не маю, однак під час рецензування виникли деякі зауваження і побажання, зокрема, відмічається перевантаженість деяких розділів (третьої, сьомої) ілюстративним матеріалом,

невдалі стилістичні конструкції. Вищевказані зауваження не впливають на науково-практичну значимість результатів дисертаційного дослідження.

У якості дискусії вважаю за потрібне отримати відповіді на такі запитання:

- Чи досліджували Ви особливості гінекологічної гіперпроліферативної патології у родичів по жіночій лінії (матерів та бабусь) обстежених пацієнток?
- Чи враховували Ви при вивченні факторів ризику розвитку гіперпроліферативної ендометріальної патології психоемоційний стан жінок та наявність стресових ситуацій у житті пацієнток?

### Висновок

Дисертаційна робота Горбань Наталії Євгенівни «Гіперплазія ендометрія та поліп тіла матки у жінок репродуктивного віку (прогнозування, аспекти патогенезу, діагностика та лікування)», виконана у Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Вовк І. Б. є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної медицини щодо підвищення ефективності лікування гіперплазії і поліпів ендометрія, збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок шляхом обґрунтування, розробки та впровадження комплексного персоніфікованого діагностично-лікувального алгоритму на підставі аналізу бактеріально-вірусного інфікування, стану рецепторного профілю та імуногістохімічних характеристик ендометрія.

Дисертанту вдалося обґрунтувати, розробити та впровадити практичні рекомендації, які підвищують ефективності лікування жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативною патологією ендометрія. Автореферат дисертації відображає усі наукові положення, що захищаються. Подана до захисту дисертаційна робота написана науковим стилем, матеріал викладений у логічній послідовності.

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, теоретичним значенням, науковою новизною та практичною важливістю отриманих результатів, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу у наукових статтях та апробації на наукових заходах повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри акушерства та гінекології  
Приватного вищого навчального закладу  
«Київський медичний університет»,  
доктор медичних наук, професор

А.Я. Сенчук

Підпис А.Я. Сенчука засвідчую,  
учений секретар ПВНЗ «Київський  
медичний університет»,  
доцент



Т.В. Гороховська