

## РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки відділення медичних, психосоціальних проблем здоров'я сім'ї та дітей шкільного віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук

**Горбань Наталії Євгенівни**

на дисертаційну роботу Данилової Анни Олександрівни

**«Оптимізація алгоритму діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно до рішення Вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол 15 від 21.12.2023 р.) та Наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» № 2.5-33/1/157 від 21.12.2023 р., на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».**

### **Актуальність теми дисертаційної роботи.**

За даними епідеміологічних досліджень, в сучасному світі гостро постає проблема радіоіндукованої тиреоїдної патології, зокрема раку щитовидної залози, який за даними Національного канцер-реєстру України 2020 р. посів перше місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед молодих жінок, а папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЦЗ) за літературними даними складає переважну більшість в його структурі (до 80 %), виявляючись частіше саме у жінок, припадаючи на репродуктивний вік, коли людина має жити повноцінним життям, реалізуючи свій репродуктивний та соціальний потенціал. Слід зазначити, що більшість досліджень в цьому напрямку сконцентована на вивченні ризику розвитку патологічних станів з боку серцево-судинної, кісткової систем у таких жінок, однак, зважаючи на порушення тиреоїдного гомеостазу та його беззаперечний зв'язок із репродуктивною системою, актуальність проведення досліджень щодо можливостей такого впливу є вкрай актуальним питанням сучасної медицини.

**Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (№ держреєстрації 0119U103962) та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (№ держреєстрації 0120U100645).

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Визначено частоту порушень репродуктивного здоров'я жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом та сформовано структуру гіперпроліферативної патології органів малого таза із визначенням провідних нозологій.

Вперше проаналізовано лонгітюдний вплив особливостей менеджменту ПКЩЗ у жінок репродуктивного віку на ризики розвитку аденоміозу та гіперплазії ендометрія, із розрахунком ризиків їх виникнення. Визначено стан психо-емоційної сфери таких жінок, їх фізичну та психічну складові якості життя жінок.

Доведено, що для жінок з аденоміозом та ПКЩЗ в анамнезі, характерним є стан відносної гіпопрогестеронемії на тлі відносної гіперестрогенемії, що супроводжується високою чутливістю клітин еутопічного ендометрія до прогестерону та естрогену на фоні резистентності до апоптозу й високої їх проліферативної активності.

Вперше запропоновано алгоритм оцінки факторів ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я у жінок з аденоміозом, залежно від менеджменту ПКЩЗ із впровадженням патогенетично обґрунтованих діагностично-лікувальних заходів у веденні таких пацієнток.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Для впровадження в практичну медицину рекомендований покроковий індивідуалізований підхід до лікування пацієток з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ в анамнезі, з урахуванням факторів ризику, що асоційовані із особливостями менеджменту ПКЩЗ, який дозволяє клініцистам своєчасно впроваджувати профілактично-лікувальні заходи з метою попередження та корекції порушень репродуктивного здоров'я жінок, в тому числі й гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Доведено клінічну ефективність комплексної патогенетичної терапії аденоміозу у складі дидрогестерона та донатора оксиду азоту L-аргініна для пацієток з обтяженим ПКЩЗ анамнезом, що дозволяє значно підвищити якість життя даної когорти пацієток.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих в дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи розкривають нові аспекти підходів до діагностики та лікування жінок репродуктивного віку із аденоміозом та ПКЩЗ в анамнезі, робота запланована та виконана на адекватному сучасному методичному рівні. Отримані в роботі результати базуються на обстеженні достатньої кількості обстежених: 116 жінок, які перенесли ПКЩЗ в анамнезі, 90 жінок з необтяженим тиреоїдним анамнезом, з яких були сформовані основна та група порівняння (жінки з аденоміозом), 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Автором використані сучасні інформативні методи дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні, алгологічні, імунохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, математико-статистичні методи, які відповідають меті та поставленим завданням. Матеріал у дисертаційній роботі наведений у вигляді інформативних таблиць, схем, рисунків, що підкреслити обґрунтованість та достовірність результатів цієї дисертаційної роботи.

Достатня кількість жінок, включених в дослідження, раціональний вибір методів обстеження та обробки інформації із подальшим науковим підходом до клінічного їх тлумачення дали можливість дисертантці обґрунтувати основні положення, висновки і практичні рекомендації.

**Оцінка оформлення та змісту дисертації.** Текст дисертаційної роботи викладений на 140 сторінках (з них 120 сторінок основного тексту). Робота побудована за класичною схемою, написана грамотною державною мовою, містить вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (загальна кількість – 165), додатки.

У **вступі** дисертантка чітко та в достатньому обсязі обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, визначає напрямок наукового дослідження, його мету та завдання, наводить об'єкт, предмети та методи дослідження, висвітлює наукову та практичне значення дисертаційної роботи, наводить дані про впровадження результатів роботи в практичну діяльність медичних закладів та апробацію матеріалів дослідження.

**Перший розділ** роботи висвітлює достатній масив сучасних метааналізів та міжнародних публікацій щодо менеджменту пацієток із ПКЩЗ, особливостей гормонального гомеостазу та взаємозв'язків тиреоїдного канцерогенезу із дисгормональною патологією репродуктивної системи жінок, який дозволив сфокусуватись на основній проблемі – недостатнього вивчення віддаленого впливу різних аспектів менеджменту ПКЩЗ на стан здоров'я жінок репродуктивного віку, в тому числі їх якість життя, що дозволило дисертантці чітко окреслити спектр завдань дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** наведені матеріали та методи, які були використані під час реалізації завдань дисертаційного дослідження, вказані клінічні бази, чітко

визначені критерії включення та виключення жінок, які прийняли участь у дослідженні, групи співставні за основними параметрами для проведення досліджень. Використані інструменти (опитувальники, шкали) мають доведену ефективність, зрозумілі для обстежених жінок, клінічні та інструментальні методи в повній мірі відповідали запланованому об'єму дослідження, гістологічні та імуногістохімічні методи обрані вдало, статистично-математичні методи використані в роботі сучасні, відповідають групам, показникам та завданням, дозволяють отримати достовірні результати.

**Третій розділ** роботи розкриває особливості клінічної характеристики жінок репродуктивного віку, які перенесли ПКЦЗ в анамнезі, з урахуванням часового проміжку від моменту тиреоїдектомії, кількості курсів радіойодтерапії, кумулятивної дози радіоізоотопу  $^{131}\text{I}$  та ступенем супресії ТТГ, що виявляється вкрай важливим та достовірно впливає на кратність підвищення ризику розвитку гіперпроліферативної патології міо- та ендометрія.

**В четвертому розділі** детально проаналізовані анамнестичні дані, ультразвукові характеристики органів малого таза, особливості менструального циклу, в тому числі його больові характеристики, що чітко визначило спектр клінічних скарг у обстежених жінок з аденоміозом та довело можливість проведення співставлення визначених когорт у подальшому дослідженні. Слід зауважити деяку перевантаженість даного розділу табличним матеріалом.

**Розділ п'ятий**, в якому за допомогою опитувальника SF-36 проаналізовані фізичний та психологічний компоненти здоров'я, розкриває глибину порушень якості щоденного життя жінок з аденоміозом, які перенесли лікування ПКЦЗ в анамнезі, а порівняльна характеристика показників з аналогічними у жінок інших груп із встановленою вірогідністю дозволила чітко сфокусувати проблеми основної групи обстежених задля більш ефективного їх менеджменту, в тому числі, із залученням фахових спеціалістів задля корекції розладів їх психомоційної сфери.

**Шостий розділ** дисертаційного дослідження доводить важливість визначення особливостей гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом, які перенесли лікування з приводу ПКЦЗ шляхом вивчення функціональних особливостей гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі та імуногістохімічного дослідження еутопічного ендометрія даної когорти пацієнток, що продемонструвало високу чутливість елементів ендометріальних клітин до естрогену й прогестерону та їх високу проліферативну активність на тлі вираженої резистентності до апоптозу.

В останньому, **сьомому розділі**, наведено патогенетично обґрунтований підхід до комплексної терапії жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією міометрія, який розроблений з урахуванням показників клінічних, інструментальних, лабораторних, анамнестичних методів дослідження та виявив високу ефективність при застосуванні на практиці в динаміці лікування.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.** За результатами досліджень, викладених в дисертаційній роботі опубліковано 6 наукових робіт: з них 4 - у міжнародних фахових наукових виданнях (Scopus), 2 – у фахових виданнях; у матеріалах та тезах конференцій – 2: з них 1 – закордонне видання, в яких достатньо висвітлені основні положення дисертаційної роботи.

**Рекомендації щодо використання матеріалів дисертації у практиці.** Висновки та практичні рекомендації, які виходять з результатів дисертаційної роботи, логічні, обґрунтовані, відповідають меті і завданням дослідження та можуть бути ефективно використані не лише в клінічній практиці широкого кола практичних лікарів, а й у навчальному процесі.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи.**

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації Данилової Анни Олександрівни «Оптимізація алгоритму діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі» не виявлено.

Однак, деякі фрагменти дисертаційної роботи перевантажені табличним матеріалом, який варто розширити текстом для влучнішого сприйняття викладених результатів, також за текстом дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні помилки.

Вищенаведені зауваження принципово не впливають на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи, її актуальність.

Під час проведення рецензування дисертаційної роботи в плані дискусії до дисертанта виникло запитання: На Ваш погляд, чи можна все ж таки виділити найвагоміший фактор ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я жінок в менеджменті папілярної карциноми щитоподібної залози: часовий фактор, курсовий кількісний фактор, кумулятивний дозовий чи рівні супресії ТТГ?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Данилової Анни Олександрівни «Оптимізація алгоритму діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі», яка подана до постійно діючої ради зі спеціальності 222 «Медицина» при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222–«Медицина» є завершеним науковим дослідженням автора, у якому

наведене теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової задачі в акушерстві та гінекології – оптимізація діагностичних підходів та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 6,7,8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 року № 44 та вимогам до оформлення дисертації, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії, затвердженого наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 і може бути направлена на подання до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» для проведення.

**Рецензент:**

д-р мед. наук,  
зав. відділення медичних,  
психосоціальних проблем  
здоров'я сім'ї та дітей  
шкільного віку  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової  
НАМН України»



Горбань Н.Є.

**Підпис Горбань Н.Є. засвідчую**

Учений секретар інституту  
кандидат мед. наук

Мірошников О.О.