

РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки відділення реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук, професора Корнацької Алли Григорівни на дисертацію 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».

1. Актуальність обраної теми.

Проблема віддалених наслідків впливу тиреоїдного канцерогенезу на стан репродуктивного здоров'я жінок залишається й досі недостатньо вивченою і є перспективним напрямком сучасного акушерства та гінекології.

Тиреоїдний канцерогенез, зокрема папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ), вражає переважно жінок репродуктивного віку. Втім, завдяки сучасній поетапній діагностично-лікувальній стратегії дана когорта пацієнток має сприятливі прогнози з 5-річною виживаністю більше ніж 98%. Іншими словами, це жінки, які після діагностування та лікування ПКЩЗ, мають жити повноцінним життям та реалізувати свій соціальний та репродуктивний потенціал.

Слід зауважити, що діагностично-лікувальний процес ПКЩЗ асоційований із цілим спектром небажаних ефектів, що є наслідком нестабільного тиреоїдного гомеостазу, особливостей оперативного втручання та призначення радіоізоотопу ^{131}I . Однак, на сьогодні відсутні дослідження лонгітюдного впливу тиреоїдного канцерогенезу та його менеджменту на стан репродуктивного здоров'я жінок.

Вищенаведені дані обумовлюють нагальну потребу детального вивчення впливу лікувального менеджменту ПКЩЗ на стан репродуктивного здоров'я жінок та розробки структурованих алгоритмів діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт:

1. «Вивчити стан репродуктивного здоров'я жінок в залежності від виду та способу лікування тиреоїдної патології», ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; Шифр НДР ВН.20.00.02.20 № держреєстрації 0119U103962.

2. «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)», Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; УДК 616.441-006.6-07-08. № держреєстрації 0120U100645.

3. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертація написана українською мовою та оформлена відповідно до чинних вимог. Праця викладена на 140 сторінках друкованого тексту (включно зі списком використаних літературних джерел та додатками), ілюстрована 17 таблицями та 25 рисунками, що дають змогу ефективно проаналізувати представлені дані. Список використаних літературних джерел нараховує 165 найменувань.

Структура дисертації складається зі вступу, огляду літератури, опису використаних у дослідженні матеріалів та методів, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Всі розділи дисертації викладені в науковому стилі та логічно пов'язані між собою.

Вступна частина дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, мету та завдання дослідження, надає загальну характеристику наукової роботи.

Розділ 1: «Сучасне уявлення про вплив тиреоїдного канцерогенезу та його менеджменту на жіночу репродуктивну систему» присвячений детальному аналізу сучасних тематичних літературних джерел. Даний розділ висвітлює особливості взаємозв'язку між жіночою репродуктивною системою й тиреоїдним канцерогенезом, та відображає вплив менеджменту папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ) на репродуктивне здоров'я жінок.

Розділ 2: «Матеріали і методи дослідження» демонструє дизайн дослідження із детальним покроковим описом використаних матеріалів та методів дослідження.

Розділ 3: «Оцінка ризиків гіперпроліферативної патології репродуктивної системи у жінок, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози» присвячений вивченню структури порушень репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли ПКЩЗ в анамнезі. Дисертантом констатовано високу частоту захворюваності на гіперпроліферативну патологію органів малого таза, зокрема на аденоміоз та гіперплазію ендометрія, у жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом. Крім того, наведено дані, що демонструють прямий взаємозв'язок між особливостями менеджменту ПКЩЗ та підвищенням ризику вищезазначених порушень репродуктивного здоров'я у даної когорти жінок.

Розділ 4: «Клінічна характеристика жінок з аденоміозом, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози». В даному розділі наведені результати порівняльного аналізу клініко-анамнестичних даних пацієнток з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ, та пацієнток з аденоміозом та необтяженим тиреоїдним анамнезом, викладені особливості УЗ-характеристик органів малого таза обстежених пацієнток.

Розділ 5: «Аналіз якості життя пацієнток з аденоміозом, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози» відображає результати анкетування

обстежених пацієнток згідно з SF-36, що демонструють сукупний негативний вплив на якість життя жінок з обтяженим тиреоїдним канцерогенезом анамнезом факторів, що асоційовані як з клінічними проявами аденоміозу, так й з особливостями терапії ПКЩЗ.

Розділ 6: «Результати вивчення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та ІГХ особливостей еутопічного ендометрія жінок з аденоміозом і папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі». В даному розділі викладені результати вивчення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, згідно з якими прямих порушень гормонального гомеостазу в обстежених пацієнток не було зафіксовано. Втім, дисертант звертає увагу на те, що для жінок з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ в анамнезі, був характерним стан відносної гіпопрогестеронемії на тлі відносної гіперестрогенемії.

В результаті ІГХ дослідження еутопічного ендометрія даної когорти пацієнток було констатовано високу чутливість залозистих та стромальних ендометріальних клітин до естрогену й прогестерону. Дисертант зазначає, що еутопічний ендометрій пацієнток з аденоміозом та обтяженим ПКЩЗ анамнезом характеризується високою проліферативною активністю ендометріальних клітин на тлі вираженої резистентності до апоптозу.

Розділ 7: «Результати оцінки терапевтичної ефективності лікувальних алгоритмів пацієнток з аденоміозом, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози» присвячений вивченню терапевтичної ефективності монотерапії дидрогестероном та комплексної терапії у складі дидрогестерона з додаванням донатора оксиду азоту L-аргініна, що оцінювалась на підставі аналізу динамічних змін показників інтенсивності больового синдрому за ВАШ, анкетною Мак-Гілла та показників якості життя за SF-36. В результаті аналізу отриманих результатів було констатовано досягнення вираженого терапевтичного ефекту як у пацієнток, які отримували монотерапію, так і у тих пацієнток, яким була призначена комплексна терапія. Втім, дисертант зауважує,

що включення L-аргініну в комплексну терапію тазового болю, що асоційований з аденоміозом, сприяло пришвидшенню клінічного результату.

Представлений дисертантом *Розділ 8 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження»* послідовно та змістовно узагальнює результати проведеного дослідження.

Сформульовані *висновки* повністю узгоджуються із завданнями наукового дослідження та забезпечують досягнення поставленої мети. Надані практичні рекомендації.

4. Наукова новизна результатів проведеного дослідження та їх наукова обґрунтованість.

У представленій дисертаційній роботі запропоновані рішення конкретних науково-практичних завдань. В результаті даного дослідження вперше було проаналізовано частоту порушень репродуктивного здоров'я жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом та сформовано структуру захворюваності на гіперпроліферативну патологію органів малого таза.

Дисертантом вперше було продемонстровано лонгітюдний вплив особливостей менеджменту ПКЩЗ на ризики розвитку гіперпроліферативної патології органів малого таза у жінок, які перенесли ПКЩЗ.

Проаналізовано вплив больового синдрому, що асоційований з аденоміозом, на фізичну та психічну складові якості життя жінок, які перенесли ПКЩЗ.

Вперше було продемонстровано, що для жінок з аденоміозом та ПКЩЗ в анамнезі, є характерним стан відносної гіпопрогестеронемії на тлі відносної гіперестрогенемії, що супроводжується високою чутливістю еутопічного ендометрія до прогестерону та естрогену.

Вперше у даній когорти пацієнток було проведено оцінку апоптичної та проліферативної активності ендометріальних клітин еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ, та продемонстровано високу проліферативну активність ендометріальних клітин еутопічного ендометрія на тлі вираженої резистентності до апоптозу.

Було запропоновано алгоритм оцінки факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я у жінок які перенесли ПКЩЗ та впроваджено діагностично-лікувальні рекомендації щодо ведення пацієнток з аденоміозом та ПКЩЗ в анамнезі. Вперше було продемонстровано клінічну ефективність комплексної терапії аденоміозу у складі дидрогестерона та донатора оксиду азоту L-аргініна у пацієнток з обтяженим ПКЩЗ анамнезом.

Вищенаведені дані зумовлюють наукову цінність проведеного дисертаційного дослідження.

5. Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Мета та завдання наукового дослідження сформульовані чітко та логічно.

В рамках I етапу дослідження було проведено ретроспективний аналіз медичних даних 116 пацієнток репродуктивного віку, які перенесли ПКЩЗ в період з 1994 по 2018 роки на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Контрольну групу було сформовано із 90 жінок відповідної вікової групи з необтяженим тиреоїдним анамнезом, які звернулись до ДУ «ІПАГ ім. ак. О.М. Лук'янової НАМН України» з метою профілактичного огляду.

Беручи до уваги високу частоту захворюваності на аденоміоз серед пацієнток з обтяженим ПКЩЗ анамнезом на II етапі дослідження було проведено клінічне обстеження 154 жінок: 61 пацієнтка з аденоміозом і ПКЩЗ в анамнезі (група I), 63 пацієнтки з аденоміозом і необтяженим тиреоїдним анамнезом, які звернулись до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для консультації лікаря акушера-гінеколога (група II) та 30 практично здорових жінок, які звернулись до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з метою профілактичного огляду (контрольна група).

На III етапі було проведено оцінку якості життя 154 жінок: 61 пацієнтка з аденоміозом і ПКЩЗ в анамнезі (група I), 63 пацієнтки з аденоміозом і

необтяженим тиреоїдним анамнезом та 30 практично здорових жінок. Імунохімічне дослідження було проведено 93 пацієнткам (31 жінка з аденоміозом та ПКЦЗ в анамнезі - I група, 32 жінки з аденоміозом та необтяженим тиреоїдним статусом - II група, 30 майже здорових жінок - контрольна група). Морфологічне дослідження проводили на 30 біоптатах еутопічного ендометрію (15 зразків – пацієнтки I групи та 15 зразків – пацієнтки II групи). ІГХ дослідження виконували на 20 парафінових зрізах (10 зразків – пацієнтки I групи та 10 зразків – пацієнтки II групи) з використанням моноклональних антитіл відповідно до стандартного протоколу й рекомендацій виробників антитіл.

На IV етапі дослідження було впроваджено лікувальні рекомендації та проведено оцінку ефективності призначеної терапії на 124 пацієнтках: 61 пацієнтка з аденоміозом і ПКЦЗ в анамнезі та 63 пацієнтки з аденоміозом і необтяженим тиреоїдним анамнезом.

Об'єм дослідження та кількість пацієток в групах є достатнім для отримання достовірних результатів та формування висновків та рекомендацій.

Методи діагностики, що застосовувались у дослідженні, є сучасними та відповідними до мети та завдань дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за статистичним пакетом Stata 12 (ліцензійна версія).

Усі наукові положення, висновки та рекомендації, які походять із отриманих результатів, слід вважати обґрунтованими та вірогідними.

6. Практичне значення отриманих результатів.

Запропонований індивідуалізований підхід з урахуванням факторів ризику, що асоційовані з ПКЦЗ в анамнезі, дозволить клініцистам своєчасно впроваджувати профілактично-лікувальні заходи з метою попередження та корекції порушень репродуктивного здоров'я жінок.

Патогенетично обґрунтований алгоритм лікування аденоміозу у жінок, які перенесли ПКЦЗ в анамнезі, є безпечним та ефективним методом корекції

клінічних проявів захворювання, що дозволить значно підвищити якість життя даної когорти пацієнток.

7. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не було виявлено.

8. Зауваження до дисертації.

Принципових зауважень по змісту виконаної наукової роботи немає. Незначні недоліки у вигляді поодиноких одруківок не знижують наукової значущості наведеної роботи. На зазначені зауваження автор відреагував та виправив в процесі рецензування.

9. Питання до автора дисертації.

- Чи спостерігались відмінності в клінічному перебігу аденоміозу між пацієнтками, яким даний діагноз було встановлено до діагностування ПКЩЗ, та тими, яким аденоміоз було виявлено після ПКЩЗ.

10. Висновок.

Дисертаційна робота Данилової Анна Олександрівни «Оптимізація алгоритму діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» вирішує актуальне завдання сучасного акушерства та гінекології щодо оптимізації менеджменту пацієнток з обтяженим тиреоїдним канцерогенезом анамнезом. Представлена дисертація є завершеною науковою працею, що виконана особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів

робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р.

Данилова Анна Олександрівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

завідувачка відділення
реабілітації репродуктивної функції жінок
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.
акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
доктор медичних наук, професор

 Корнацька А.Г.

Підпис д.мед.н., проф. Корнацької А.Г. засвідчую

Учений секретар інституту
кандидат медичних наук



 Мірошников О.О.