

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доцента кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук

Громової Олександри Леонідівни

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 дослідження.

Особливості довготривалого ведення і збереження репродуктивного здоров'я жінок з онкологічними захворюваннями ендокринної системи в анамнезі залишається одним із контроверсійних напрямків сучасного акушерства та гінекології. З огляду на те, що на сьогодні рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найчастішою злоякісною пухлиною ендокринної системи й на висхідну динаміку захворюваності як в Україні, так і у світі в цілому, актуальність теми наукової роботи не викликає сумнівів.

Сучасні діагностичні і лікувальні можливості забезпечують сприятливі прогнози для життя пацієток з виявленою папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЩЗ), що складає переважну більшість від усіх випадків РЩЗ. Проте, лікувальний процес асоційований із цілим спектром небажаних ефектів, які є наслідком нестабільного тиреоїдного гомеостазу, особливостей оперативного втручання та призначення радіоізоотопу ^{131}I .

Вплив РЩЗ і методів його лікування досить широко вивчались з позицій

здоров'я кісткової і серцево-судинної систем. Загально відомими є тісні зв'язки між тиреоїдним гомеостазом і гіпоталамо-гіпофізарною регуляцією репродуктивної функції, вплив порушення функції щитоподібної залози на перебіг і результати вагітності. А втім, питання наслідків впливу захворювання на ПКЩЗ і його лікування на стан репродуктивного здоров'я жінок як в короткочасній, так і в довготривалій перспективі на сьогодні вивчені недостатньо.

Вищенаведені дані демонструють актуальність представленого дисертаційного дослідження, на меті якого було оптимізувати алгоритми діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли ПКЩЗ.

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

Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт: «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.

«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.

Наукова новизна дисертаційного дослідження та отриманих результатів.

В рамках проведеного наукового дослідження, вперше було проаналізовано частоту порушень репродуктивного здоров'я жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом. На підставі отриманих результатів дисертантка вперше продемонструвала структуру захворюваності на неатипову гіперпроліферативну патологію органів малого таза у даної когорти пацієнток, серед якої перше місце посідає аденоміоз.

Вперше вивчено безпосередній і відтермінований вплив діагностики і лікування ПКЩЗ на ризики розвитку гіперпроліферативної патології органів малого таза у жінок, які перенесли ПКЩЗ. Дисертанткою вперше

продемонстровано підвищення ризику розвитку аденоміозу у даної когорти пацієнок зі збільшенням кількості курсів отриманої радіоїодтерапії від 2 до ≥ 3 курсів, зі зниженням цільових сироваткових концентрацій ТТГ від 0,5 до $< 0,1$ МОд/л та збільшенням терміну з моменту тиреоїдектомії від 5 до > 10 років; продемонстровано підвищення ризику розвитку гіперплазії ендометрія в перші п'ять років після тиреоїдектомії та у тих жінок, яким підтримуються сироваткові концентрації ТТГ $< 0,1$ МОд/л.

На підставі результатів анкетування за SF-36 пацієнок з аденоміозом та ПКЩЗ в анамнезі вперше продемонстровано ймовірність комплексного впливу факторів, що асоційовані як з клінічними проявами аденоміозу, так і з менеджментом тиреоїдного канцерогенезу на фізичну та психічну складові їх якості життя і виявлено вагомий внесок саме ПКЩЗ на такі показники якості життя як його фізичний і психічний компонент.

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. Крім того, продемонстровано високу проліферативну активність ендометріальних клітин еутопічного ендометрія на тлі зниженого апоптозу.

Вперше запропоновано алгоритм оцінки факторів ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли ПКЩЗ, в залежності від особливостей його лікування і ступеню супресії тиреотропного гормону та впроваджено патогенетично обґрунтовані діагностично-лікувальні заходи для пацієнок з аденоміозом та обтяженим ПКЩЗ анамнезом.

Практичне значення дисертаційної роботи.

Індивідуалізований підхід оцінки факторів ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я жінок, які перенесли ПКЩЗ, дозволить клініцистам своєчасно впроваджувати профілактично-лікувальні заходи, в тому числі й з метою попередження неопластичних процесів ендометрія.

Патогенетично обґрунтований алгоритм лікування аденоміозу у жінок, які

перенесли ПКЩЗ, дозволить значно підвищити якість життя даної когорти пацієнток.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих в дисертації.

Представлена дисертаційна робота запланована та виконана на високому методичному рівні.

Оцінка стану проблеми базується на результатах аналізу 173 літературних джерел, переважна більшість яких представлена статтями закордонних авторитетних видань галузі протягом останніх п'яти років.

Результати наукового дослідження ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості осіб: 116 жінок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом, 90 жінок з необтяженим тиреоїдним анамнезом, з яких була сформована група порівняння (жінки з аденоміозом) та 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Діагностичні методи, що застосовувались автором у дослідженні, є сучасними та відповідними до мети та завдань дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні, алгологічні, імунохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, математико-статистичні методи. Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за статистичним пакетом Stata 12 (ліцензійна версія)

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 та практичні рекомендації.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Представлена дисертаційна робота викладена за загальноприйнятою схемою та оформлена відповідно до чинних вимог. Структура роботи 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, що нараховує 173 найменування та додатків. Всі розділи дисертації логічно пов'язані між собою, викладені на 140 сторінках друкованого тексту (включно зі списком використаних літературних джерел та додатками), ілюстровані 18 таблицями та 26 рисунками, що дають змогу ефективно проаналізувати представлені дані. Робота написана грамотною державною мовою в науковому стилі.

У *вступній* частині дисертантка об'єктивно обґрунтовує актуальність тематики дисертаційної роботи, чітко та конкретно визначає мету та завдання наукового дослідження, висвітлює наукову новизну та практичне значення отриманих результатів дисертаційної роботи, наводить дані щодо впровадження отриманих результатів в практичну діяльність медичних закладів та апробацію матеріалів дослідження й надає загальну характеристику наукової роботи.

Перший розділ змістовно відображує досліджувану проблематику та висвітлює сучасне уявлення про взаємозв'язок між жіночою репродуктивною системою та тиреоїдним канцерогенезом, демонструє особливості впливу ПКЦЗ та її лікування на стан репродуктивного здоров'я жінки.

Критичний підхід до аналізу сучасних літературних джерел дозволив дисертантці сфокусуватись на основній проблемі дослідження та чітко визначити спектр завдань дисертаційного дослідження.

У *другому розділі* дисертанткою детально викладено матеріали та методи, що були використані задля реалізації завдань дисертаційного дослідження. Чітко визначені критерії включення та виключення жінок, які взяли участь у дослідженні.

Використані інструменти дослідження є сучасними, мають доведену ефективність та повною мірою відповідають запланованому об'єму дослідження та дозволяють отримати достовірні результати.

Третій розділ роботи присвячений аналізу особливостей менеджменту ПКЦЗ та визначенню структури порушень репродуктивного здоров'я пацієнток, які перенесли ПКЦЗ. Дисертанткою встановлено високу частоту захворюваності

на гіперпроліферативну патологію органів малого таза, зокрема на аденоміоз та гіперплазію ендометрія. Продемонстровано прямий взаємозв'язок між особливостями лікування ПКЦЗ (часовий проміжок від моменту тиреоїдектомії, кількості курсів радіойодтерапії та кумулятивна доза радіоізоотопу ^{131}I , цільові концентрації ТТГ) та підвищенням ризику розвитку вищезазначених патологій у даної когорти жінок.

В *четвертому розділі* дисертації наведено клініко-анамнестичну характеристику обстежених жінок. Особлива увага приділена детальному аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу та оцінці скарг з боку репродуктивної сфери. Представлено результати УЗД органів малого таза обстежених осіб.

Продемонстровані в розділі дані доводять співставність визначених груп обстеження, що дає можливість подальшого дослідження.

П'ятий розділ наукового дослідження висвітлює особливості якості життя обстежених жінок згідно з опитувальником SF-36. Дисертанткою продемонстровано ймовірність сукупного негативного впливу на якість життя жінок з обтяженим ПКЦЗ анамнезом факторів, що асоційовані як з клінічними проявами аденоміозу, так й з особливостями терапії ПКЦЗ. Встановлені вірогідні відмінності між групами обстеження дозволили чітко сфокусуватись на специфічних проблемах пацієток основної групи задля їх ефективного подальшого менеджменту, в тому числі і рекомендувати залучення фахових спеціалістів.

Шостий розділ дисертаційного дослідження демонструє особливості функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи пацієток з аденоміозом та обтяженим ПКЦЗ анамнезом. Дисертантка звертає увагу на те, що для жінок з аденоміозом, які перенесли ПКЦЗ в анамнезі, був характерним стан відносної гіпопрогестеронемії на тлі відносної гіперестрогенемії.

Крім того, у даному розділі висвітлені ІГХ характеристики еутопічного ендометрія обстежених пацієток, згідно з якими клітини залозистого та стромального епітелію у жінок з аденоміозом та ПКЦЗ в анамнезі відрізняються високою чутливістю до естрогену й прогестерону, що супроводжується високою

проліферативною активністю ендометріальних клітин на тлі вираженої резистентності до апоптозу.

У цьому розділі наукової роботи дисертантка патогенетично обґрунтовує запропоновані лікувальні алгоритми та доводить терапевтичну ефективність та безпечність комплексної терапії аденоміоза у пацієнок з обтяженим ПКЩЗ анамнезом на підставі динамічних змін клінічних та інструментальних методів дослідження.

Восьмий розділ дисертації присвячений аналізу й узагальненню отриманих результатів, на основі яких надалі сформульовано висновки та практичні рекомендації. Розділ написано послідовно та змістовно.

Сформульовані висновки повністю узгоджуються із завданнями наукового дослідження та забезпечують досягнення поставленої мети. Практичні рекомендації викладені конкретно та логічно, мають чітку практичну спрямованість і базуються на отриманих результатах, вірогідність яких дає право на їх впровадження у практику охорони здоров'я.

Повнота викладення матеріалів дисертації в наукових публікаціях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць: з них 6 статей (5 у наукових фахових виданнях України та 1 стаття у закордонному науковому фаховому виданні), з яких 5 статей у наукових періодичних виданнях проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection); 4 публікації у збірниках наукових праць.

Опубліковані роботи повністю відображують основні положення дисертації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Зауваження до дисертації.

Принципових зауважень до змісту виконаної дисертаційної роботи «Оптимізація алгоритму діагностики та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі» немає. Поодинокі стилістичні помилки не знижують наукової значущості наведеної дисертаційної роботи.

Питання до автора дисертації у межах наукової дискусії.

1. Як ви можете пояснити високу частоту аденоміозу у пацієток, які перенесли ПКЩЗ?

Чим ви можете пояснити стан відносної гіперестрогенемії у пацієток з ПКЩЗ в анамнезі?

Чим був зумовлений вибір дідрогестерону серед інших прогестинів для лікування аденоміозу в групі пацієнтів з ПКЩЗ?

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» є завершеною науковою працею, що виконана особисто, має наукову новизну, теоретичне й практичне значення та наводить вирішення актуального науково-практичного завдання сучасного акушерства та гінекології - оптимізація діагностичних підходів та лікування порушень репродуктивного здоров'я жінок з папілярною карциномою щитоподібної залози в анамнезі.

Робота за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом та

методологією проведених досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів 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 опонент:

доцент кафедри акушерства, гінекології та
неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О.
Богомольця
доктор медичних наук



[Handwritten signature]
Громова О.Л.
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНОЮ РАДОЮ
СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
20 24.1