

ВІДГУК

офіційного опонента –доктора медичних наук, професора кафедри онкології та медрадіології ЛНМУ ім. Д. Галицького Володько Наталії Антонівни на дисертаційну роботу Дунаєвської Вікторії Вікторівни на тему: «Оптимізація діагностики та лікування передпухлинних захворювань вульви», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія.

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Рак зовнішніх статевих органів складає близько 8% від загального показника захворюваності на злоякісні пухлини жіночих геніталій, посідаючи четверте місце після раку шийки матки, тіла матки та яєчників. Його частка становить приблизно 2–5% усіх гінекологічних ракових захворювань і 1% усіх випадків раку, діагностованих у жінок.

Попри значні досягнення в онкогінекології, питання діагностики та лікування передпухлинних уражень вульви залишаються недостатньо вивченими. Два механізми канцерогенезу і формування плоскоклітинної неоплазії вульви- ВПЛ-залежний та ВПЛ-незалежний-були сформульовані і відображені в класифікаціях 1986 і знову в 2004 в класифікаціях ISSVD. Вони включали дві інтраепітеліальні неоплазії вульви (VIN): «VIN, звичайний тип, пов'язаний з ВПЛ» і «VIN, диференційований тип, не пов'язаний з ВПЛ». Термінологія нижніх аногенітальних плоскоклітинних захворювань 2013 року уніфікує номенклатуру асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ) плоскоклітинних уражень усього нижнього аногенітального тракту. А останні консенсусні документи (2022р) акцентують увагу на ВПЛ-незалежних передраках.

Проте на рівні повсякденної клінічної практики гінеколога основними при діагностиці передпухлинної патології залишаються «крауроз і лейкоплакія вульви» , які не враховують ні механізм виникнення, ні ризики рецидиву після консервативного лікування патологічного стану, ні ризики його прогресії в рак. У багатьох випадках захворювання діагностується вже на стадії інвазивного раку, причому у кожної другої пацієнтки з поширенням в регіонарні лімфатичні вузли та суміжні органи.

Вдосконалення методів ранньої діагностики, визначення оптимальної терапії та покращення віддалених результатів лікування пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви є ключовими факторами профілактики інвазивного раку вульви.

Отже, мета робити, а саме підвищення частоти повної регресії та зменшення кількості рецидивів передпухлинних захворювань вульви шляхом вивчення особливостей клінічних, гормональних, цитологічних, вульвоскопічних, дермоскопічних, морфологічних характеристик, стану вагінальної, вульварної та кишкової мікробіоти, якості життя, сексуальної активності та розробки на цьому підґрунті системи діагностично-лікувальних заходів.

Головні завдання дослідження логічно випливають із мети роботи, що свідчить про грамотний методичний підхід.

Дослідження проводилося в рамках планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України «Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U004539), "Вивчити стан репродуктивного здоров'я жінок в залежності від виду та способу лікування тиреоїдної патології" (№ держреєстрації 0119U103962), «Вивчити стан ендометрію та циклічних маткових кровотеч у жінок переселенців під час воєнного стану» (№

держреєстрації 0123U100835). Здобувачка була співвиконавицею означених тем.

Наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У дисертаційній роботі є суттєва наукова новизна та вагома практична значимість отриманих результатів.

Зокрема, у дослідженні представлено новий підхід до вирішення актуальної медичної проблеми, що стосується акушерства та гінекології, а саме покращення лікування передпухлинних уражень вульви шляхом розробки сучасних лікувально-діагностичних заходів із використанням малоінвазивних методів.

Ретроспективний аналіз скарг та анамнестичних даних пацієнток із гістологічно підтвердженими доброякісними, передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви дозволив визначити характерні діагностичні ознаки цих станів.

Вперше встановлено особливості гормонального профілю сироватки крові у таких пацієнток, виявлено високу частоту дисфункції щитоподібної залози та інсулінорезистентності. Також проведено дослідження якості життя, сексуальної активності та поведінки жінок із передпухлинними ураженнями вульви, результати якого засвідчили зниження рівня життєздатності, емоційного функціонування та психологічного здоров'я, а також зменшення статевої активності та задоволеності нею, хоча загальне сприйняття важливості сексуального життя не зазнало суттєвих змін.

Вперше проведено детальний порівняльний аналіз ефективності оптичних методів дослідження при різних формах передпухлинних уражень, зокрема простої та розширеної вульвоскопії, а також мобільної цифрової дермоскопії, що підтвердило їхню перспективність та діагностичну цінність.

Крім того, розширено гістопатологічні та імуногістохімічні характеристики передпухлинних уражень вульви. Вперше оцінено клінічну ефективність органозберігального лікувально-діагностичного підходу, а

також якість життя, сексуальної активності та поведінкових змін у жінок через рік після лікування.

Для лікарів-гінекологів, онкогінекологів та дерматологів розроблена система діагностично-лікувальних заходів для жінок з передпухлинними ураженнями вульви, що дозволило через рік після лікування збільшити частоту повної регресії VIN у 1,57 разу ($p < 0,01$) і зменшити кількість рецидивів у 2,07 разу ($p < 0,01$). Опублікований патент на корисну модель «Спосіб фотодинамічної терапії вульварної інтраепітеліальної неоплазії» (UA) (2020).

Результати роботи вже впроваджені в низку закладів охорони здоров'я (Київ, Харків, Дніпро, Хмельницький, Тернопіль), навчальний процес Тернопільського Національного медичного університету, Дніпровського державного медичного університету та заслуговують і на подальше впровадження.

Оцінка змісту дисертації.

Будова дисертації є традиційною. Текст викладений на 419 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 309 сторінок є основним змістом. Вона включає анотації, список публікацій здобувача, основну частину (вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 408 бібліографічних описів (26 – кирилицею, 382 – латиницею), додатків. Робота містить 43 таблиці, 75 рисунків, які займають 10 сторінок.

У вступі обґрунтовано дисертантом актуальність проблеми, визначення мети та завдань дослідження, вказання об'єкту, предмету та методів дослідження, висвітлення наукової новизни, практичного значення отриманих результатів, описання особистого внеску здобувача.

Розділ перший (огляд літератури) повно освітлює сучасні підходи до проблеми передпухлинних уражень вульви. У цьому розділі дається загальний огляд існуючих підходів до вивчення передпухлинних

захворювань вульви. Важливою частиною розділу є питання психосексуального здоров'я жінок та впливу передпухлинних уражень на їхнє соціальне життя, сексуальну активність і психологічний стан. Завершується розділ аналізом сучасних методів менеджменту таких станів, включаючи лікування, нагляд за пацієнтками та прогнози.

У другому розділі (Матеріал та методи дослідження) описано бази, на яких проводилось дослідження, а також детально пояснено дизайн експерименту. Окрему увагу приділено методам збору даних та їх аналізу. Розглядаються основні методи дослідження, такі як клінічні, лабораторні, інструментальні та опитування пацієнток. Також вказано, які саме методи лікування застосовувались у пацієнток із передпухлинними ураженнями вульви, і чому саме ці методи були вибрані для дослідження.

У третьому розділі (Клініко-анамнестична характеристика жінок з підозрою на передпухлинні та пухлинні ураження вульви) досліджуються клінічні дані та анамнез жінок, які мали підозру на передпухлинні або пухлинні ураження вульви. Описується типова картина симптомів, що можуть свідчити про наявність передпухлинних змін, а також надаються характеристики груп пацієнток за різними ознаками, такими як вік, сімейний анамнез, наявність супутніх захворювань і фактори ризику розвитку таких патологій.

У четвертому розділі (Особливості гормонального профілю та забезпеченості вітаміном D осіб з передпухлинними ураженнями вульви) проведено аналіз гормональних змін у пацієнток з передпухлинними ураженнями вульви. Описуються особливості гормонального фону, який може сприяти розвитку таких змін, а також взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та розвитком передпухлинних уражень.

У п'ятому розділі (Сексуальна активність та якість життя жінок з передпухлинними ураженнями вульви) проведено аналіз впливу передпухлинних захворювань вульви на сексуальну активність і поведінку

пацієнток. Також проводиться оцінка якості життя жінок, що пережили таку хворобу.

У шостому розділі (Цитологічне та оптичне (вувльвоскопічне, дермоскопічне) обстеження при передпухлинних ураженнях вувльви) детально описуються методи цитологічного обстеження, а також новітні оптичні методи, зокрема вувльвоскопія та дермоскопія, які використовуються для ранньої діагностики передпухлинних уражень вувльви. Окремо розглядається ефективність різних цитологічних технік, таких як рідинна цитологія за допомогою щіточок для збору зразків.

У сьомому розділі (Особливості вагінальної, вувльварної та кишкової мікробіоти, ВПЛ-інфікування у пацієнток з передпухлинними ураженнями вувльви) розглянено мікробіологічні аспекти передпухлинних уражень вувльви. Аналізується склад мікробіоти вувльви та вагіни жінок з такими патологіями, а також роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку передпухлинних змін. Вивчається взаємозв'язок між кишковою мікробіотою і ризиком розвитку цих захворювань.

У восьмому розділі (Гістологічна та імуногістохімічна діагностика передпухлинних уражень вувльви) описано сучасні методи гістологічної та імуногістохімічної діагностики передпухлинних уражень вувльви. Розглядаються особливості гістопатологічних змін, що відбуваються при таких ураженнях, а також роль імуногістохімічних методів у підтвердженні діагнозу та визначенні прогнози.

У дев'ятому розділі (Оцінка ефективності сучасних можливостей лікування передпухлинних уражень вувльви) проведений аналізу різних методик лікування передпухлинних уражень вувльви, які використовуються в клінічній практиці. Оцінюється клінічна ефективність кожного методу, а також проводиться порівняльний аналіз результатів лікування пацієнток, що отримали різні види терапії. Також аналізується, як лікування впливає на якість життя пацієнток через рік після проведеної терапії.

У десятому розділі (Аналіз та узагальнення отриманих результатів) було проведено підсумування всіх отриманих результатів дослідження, описано основні висновки та сформульовані рекомендації для подальшої практичної діяльності в галузі діагностики та лікування передпухлинних уражень вульви. Розглядаються перспективи розвитку досліджень у цій сфері.

Висновки. Висновки відповідають поставленим завданням та засновані на результатах власного дослідження.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій не викликають сумнівів й базуються на грамотній методології дисертаційного дослідження, достатній кількості пацієнтів, а також використанні сучасних методів діагностики та статистичного аналізу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових робіт, зокрема: 25 статей (серед яких: 19 у фахових виданнях України (з них 3 – у SCOPUS, 1 – у Web of Science); 6 у закордонних фахових виданнях (з них 1 – у SCOPUS, 5 – у виданнях країн ЄС); 2 тези доповідей; 1 патент на корисну модель).

Основні положення дисертації доповідалися на численних форумах за фахом, зокрема щорічних конференціях з міжнародною участю «Vagina,cervix,uterus» (Київ 2019,2020,2021,2022, 2023,2024) тощо.

Зміст реферату відповідає основним положенням дисертації.

Зауваження до дисертації

Принципових зауважень до дисертації немає. Сформульовані висновки обґрунтовані, співставні із завданнями дослідження. Практичні рекомендації зрозумілі, доступні для виконання. Помилки у структурі виконання дисертаційної роботи є несуттєвими і не впливають на зміст роботи. Граматичні помилки та описки виправлені автором в процесі рецензування.

Запитання до дисертанта в межах наукової дискусії

1.Відомо, що при цервікальному скринінгу, тобто при дослідженні передпухлинних станів шийки матки чутливість рідинної цитології не перевищує 50%(Bergon 2015). Чим можете пояснити значно вищу чутливість цього методу при обстеженні передпухлинних станів вульви-71% у вашому дослідженні?

2.Клінічний досвід та численні публікації свідчать про те, що відрізнити меланому *in situ* від інвазивної меланоми шкіри на рівні дерматоскопії неможливо, потрібна біопсія. Результати вашого дослідження показують, що це можливо. На підставі яких критеріїв?

3. З чим може бути пов'язана відсутність ВПЛ-інфікування в ураженнях, пов'язаних з ВПЛ?

Висновок про відповідність вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора медичних наук

Дисертаційна робота Дунаєвської Вікторії Вікторівни «**Оптимізація діагностики та лікування передпухлинних захворювань вульви**», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія є завершеною науково-дослідною працею, у якій наведено вирішення важливої наукової проблеми щодо підвищення ефективності лікування передпухлинних уражень вульви шляхом розробки системи лікувально-діагностичних заходів із застосуванням сучасних малоінвазивних методик лікування.

Дисертація за своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових досліджень, та практичним значенням відповідає вимогам п.п.7 ,8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021р., а також вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженим Наказом Міністерства

освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія.

Здобувач Дунаєвська Вікторія Вікторівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

Д.мед.н., професорка, завідувачка
кафедри онкології і радіології факультету
післядипломної освіти Львівського
національного медичного
університету імені Данила Галицького
МОЗ України



Володько Наталія Антонівна

Підпис професорки, д.мед.н. Н.А. Володько засвідчую.

Вчений секретар
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
МОЗ України



Ягело Світлана Петрівна

вх. 31.03.2025р.