

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
Ласачко Светланы Анатольевны
«Нарушения репродуктивного здоровья у женщин с неопухолевыми
заболеваниями молочных желез (патогенез, лечение, профилактика)»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы и цели исследования. Актуальность данной диссертационной работы несомненна, так как сочетание гинекологических заболеваний и патологических изменений молочных желез является актуальной проблемой современной медицины. Актуальность также определяется тем, что однотипность факторов риска и патогенетических механизмов возникновения дисгормональных заболеваний молочных желез и рака молочной железы требует совершенствования профилактики и лечения данной патологии у женщин репродуктивного возраста. Известно, что гормональная регуляция функции молочной железы зависит от возраста, особенностей менструально-овариальной функции, наличия гинекологической патологии. В популяции частота неопухолевых заболеваний молочных желез составляет до 30%, а при наличии таких факторов риска, как миома матки, эндометриоз, бесплодие и другие заболевания репродуктивной системы может возрасти, согласно данным современных исследований, до 70-80 %. Таким образом, существование взаимосвязи между состоянием репродуктивного здоровья и молочных желез несомненно. В последние годы значительные успехи достигнуты, прежде всего, в вопросах ранней диагностики заболеваний молочных желез. Однако, патогенетические аспекты развития сочетанной дисгормональной патологии изучены недостаточно, звенья патогенеза, воздействуя на которые, можно было бы ожидать профилактического эффекта, не определены. Это приводит к тому, что распространенность дисгормональной предопухолевой патологии не только не снижается, а неуклонно растет. Частота оперативных вмешательств на молочной железе по поводу доброкачественной патологии также не имеет тенденции к снижению.

Учитывая, что дискомфортные ощущения в молочных железах вызывают у женщин значительное беспокойство и онкофобию, а оперативные вмешательства на данном органе наносят значительную психологическую травму, все это приводит к ухудшению качества жизни женщин фертильного возраста. Разработка профилактических мероприятий в направлении снижения заболеваемости данного органа невозможна без учета состояния

репродуктивного здоровья, с другой стороны, состояние молочной железы необходимо учитывать при планировании лечения гинекологических пациенток. Таким образом, разработка комплексного подхода к ведению пациенток фертильного возраста с сочетанной дисгормональной патологией органов репродуктивной системы является важной задачей современной медицины и, в первую очередь, акушерства и гинекологии.

Цель работы сформулирована четко и лаконично, отражает возможности и пути решения рассматриваемой в диссертационном исследовании проблемы: создание комплексной системы оказания медицинской помощи, включающей организационные мероприятия, дифференцированные диагностические и лечебно-профилактические алгоритмы, женщинам с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья на основании выявленных патогенетических механизмов для снижения частоты данных нарушений и риска их развития.

Обозначенные автором задачи последовательно и логично вытекают из поставленной цели и в процессе их выполнения цель исследования была достигнута.

Оценка методологии и методов исследования. В соответствии с целью и задачами был разработан методологически грамотный дизайн исследования, состоявший из 4-х этапов. На первом этапе выполнено ретроспективное исследование по данным медицинской документации. Выводы ретроспективного анализа при данной патологии позволили обозначить основные направления проспективного исследования на следующих этапах.

Группы пациенток сформированы в соответствии с поставленными задачами и обозначенными критериями включения и исключения. Количество пациенток в группах достаточное для объективных статистически значимых выводов. В работе использованы современные диагностические методы, включая тщательный сбор и анализ жалоб, анамнеза, инструментальные, лабораторные исследования. Выполнено не только изучение состояния молочных желез, репродуктивного здоровья и гормонального фона, но также исследовано содержание четырех факторов роста в сыворотке крови пациенток, ряд морфологических исследований, изучено состояние соматического здоровья пациенток, щитовидной железы, проведена оценка репродуктивного и лактационного анамнеза, детально изучены вредные привычки. Такой подход позволил определить ведущие факторы риска развития дисгормональной патологии у женщин фертильного возраста, и, соответственно, обозначить направления профилактики.

Все исследования выполнены на большом объеме клинического материала, грамотно проанализированы с помощью современных методов медицинской статистики, полученные результаты имеют высокую степень достоверности.

Степень обоснованности научных положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе четко определены предмет и объект исследования, в процессе выполнения работы изучены, расширены и дополнены патогенетические аспекты взаимосвязи развития дисгормональных заболеваний молочных желез и нарушений репродуктивного здоровья, включая особенности акушерского и лактационного анамнеза, состояние щитовидной железы и гормонального профиля пациенток, уровень факторов роста, иммуногистохимические характеристики, а также корреляционные взаимосвязи перечисленных показателей. Такой подход свидетельствует о глубоком понимании диссертантом рассматриваемой проблемы и путях ее решения.

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, вытекают из цели, задач и полученных результатов. Сформулированы емко и грамотно, раскрывают новые данные касательно причинно-следственных связей нарушений репродуктивного здоровья и развития на этом фоне дисгормональной патологии молочных желез.

Выводы соответствуют поставленным исследователем задачам, аргументированы, содержат краткую информацию относительно полученных в ходе исследования результатов и демонстрируют реализацию их выполнения, имеют достаточный уровень новизны и важное как научное, так и практическое значение.

В процессе исследования выделены факторы риска, диагностические маркеры, характеризующие состояние гормонального фона и пролиферативной активности. Включение их в практические рекомендации позволяет существенно улучшить результаты диагностики и лечения дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток фертильного возраста с нарушениями репродуктивного здоровья, а также снизить риски развития данных нарушений. Практические рекомендации систематизированы, изложены ясно и логично, содержат выделенные в работе критерии оценки состояния здоровья пациенток, рекомендации по их диспансерному наблюдению.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Личный вклад соискателя. В диссертации Ласачко Светланы Анатольевны разработано новое решение актуальной проблемы современного акушерства и гинекологии – снижение частоты неопухолевых (дисгормональных) заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивного здоровья.

Автором выполнено комплексное широкомасштабное ретро- и проспективное исследование, позволившее уточнить распространенность дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, а также удельный вес отдельных нозологических форм данной патологии. Кроме того, как по данным анализа медицинской документации, так и по данным собственного клинического материала детально изучено состояние соматического и репродуктивного здоровья, включая подробные данные анамнеза, у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез.

В исследовании подтверждено наличие взаимосвязи между нарушениями репродуктивного здоровья и развитием дисгормональных заболеваний молочных желез. С помощью различных математических методик выделены наиболее значимые факторы риска развития различных нозологических единиц неопухолевых заболеваний молочных желез.

В данной работе на основании анализа клинических, анамнестических, хронологических и других характеристик впервые доказано ухудшение состояния молочных желез при пассивной тактике, переход одной нозологической формы в другую, более серьезную, что позволило сделать вывод об общности патогенеза различных нозологических вариантов дисгормональных заболеваний молочных желез и необходимости активного выявления и своевременного лечения данной патологии.

Впервые доказана роль потери желанной беременности в первом триместре как ведущего анамнестического фактора риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, и разработана эффективная схема профилактики.

Доказана необходимость и целесообразность проведения целенаправленного скринингового обследования щитовидной железы у данной категории пациенток.

На основании комплексного изучения ряда характеристик, включая клинико-анамнестические, ультразвуковые, гормональные и морфологические показатели, изучения их корреляционных взаимосвязей уточнены и дополнены представления о патогенезе дисгормональных заболеваний молочных желез на

фоне нарушений репродуктивного здоровья, что легло в основу разработанных автором практических рекомендаций и алгоритмов.

С помощью корреляционного анализа выделены информативные и доступные для применения в практическом здравоохранении диагностические маркеры, отражающие степень патологических пролиферативных процессов в ткани молочных желез. Впервые изучен уровень и показана роль повышения факторов роста в развитии пролиферативной активности.

Результаты данного исследования позволили обосновать необходимость и целесообразность создания специализированной маммологической службы в учреждении III уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, а именно в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД). В этом же учреждении были внедрены разработанные для практического акушерства и гинекологии диагностические и организационные алгоритмы оказания помощи, реабилитации и комплексной профилактики для пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья. Практическое применение данной системы мероприятий продемонстрировало ее высокую эффективность: снижение заболеваемости дисгормональными заболеваниями молочных желез на 38,03 %, при этом частота случаев ухудшения состояния молочных желез при ведении пациенток, согласно разработанных алгоритмов в течение 24 месяцев, уменьшается в 12,5 раз. Такая эффективность позволила добиться снижения частоты оперативных вмешательств на молочной железе на 17,39 %. Благодаря ранней диагностике и своевременной профилактике частота гинекологических заболеваний у данной категории пациенток снизилась на 28,79 %. В первую очередь это касается таких патологических процессов, как нарушения менструального цикла (в том числе аномальные маточные кровотечения), гиперплазия эндометрия, полипы, дисменорея.

Личный вклад соискателя весьма существенен: диссертантом выполнен информационно-патентный поиск существующих методов профилактики и лечения, определена научная концепция, цель и задачи исследования; собран клинический материал, сформированы группы пациенток. Разработана схема организационных и лечебно-профилактических мероприятий, произведена оценка ее эффективности. Выполнены описание и анализ результатов исследования, на основании этого сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты диссертационной работы представлены автором в публикациях и выступлениях на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 347 страницах печатного текста (основной объем – 277 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, главы описания методологии, материалов и методов исследования, семи глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, библиографического списка, включающего 429 литературных источников. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 87 таблицами.

Введение содержит обоснование актуальности избранной темы, анализ степени разработанности проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, кратко изложенные основные данные о научной новизне и прикладной значимости работы. В литературном обзоре полно и всесторонне изложены и проанализированы имеющиеся современные представления о дисгормональных заболеваниях молочных желез, патогенезе, лечении и профилактике сочетанных дисгормональных процессов в женском организме. Во втором разделе представлены методология и дизайн исследования, а также детально описаны методы исследования. Остальные разделы содержат описание и анализ результатов собственных исследований, построение данной части работы последовательно и соответствует задачам исследования, изложение материала логично и структурированно. Раздел «Заключение» содержит изложение и анализ основных полученных результатов исследования, выводы, практические рекомендации.

Замечаний к оформлению диссертационной работы нет. Оформление диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к научным исследованиям.

Достоверность и новизна полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов, научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как определяется методологически грамотным построением исследования, подтверждается большим объемом клинического материала и выполненными исследованиями, грамотной их статистической обработкой, достаточным количеством публикаций по теме диссертации и большим количеством как устных, так и печатных сообщений, в которых изложены основные полученные автором результаты, на различных региональных, российских и украинских медицинских научно-практических конференциях, съездах, форумах, в том числе с международным участием.

Данное диссертационное исследование содержит достаточную как научную, так и практическую новизну. Новизна данного исследования

закljučается, прежде всего, в совершенствовании существующей системы оказания медицинской помощи пациенткам фертильного возраста, имеющих дисгормональную патологию органов репродуктивной системы, в том числе молочных желез, на основе методически грамотно разработанного научно-практического подхода, основанного на полученных в ходе выполнения исследования результатах. В ходе исследования уточнены и дополнены представления о патогенезе развития сочетанной дисгормональной патологии, проведен корреляционный анализ взаимосвязей изученных показателей, что легло в основу сделанных выводов и разработанных автором рекомендаций.

Предложены конкретные организационные мероприятия, диагностические и лечебные алгоритмы, позволяющие повысить как раннюю диагностику, так и эффективность лечебно-профилактической помощи при данной патологии.

В данном исследовании впервые продемонстрировано ухудшение клинического состояния молочных желез без лечения и прогрессирования в более тяжелые формы.

Впервые доказана роль потери желанной беременности в первом триместре как ведущего анамнестического фактора риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста, и разработана схема профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез у данной категории пациенток.

На основании данных, полученных при изучении состояния и функции щитовидной железы, доказана необходимость и целесообразность проведения целенаправленного скринингового обследования щитовидной железы у пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья.

Впервые показана роль повышения факторов роста (трансформирующего $\beta 1$ и инсулиноподобного 1 типа) и уровня ПРЛ, близкого к верхнему значению границ нормы (а именно, его интерферентного значения 16–30 нг/мл), в развитии максимальной пролиферативной активности в эпителии МЖ (определяемой по уровню экспрессии маркера пролиферации Ki-67) на основании корреляционного анализа между данными показателями. Полученные данные включены в разработанные автором алгоритмы и практические рекомендации.

Автореферат диссертационной работы Ласачко Светланы Анатольевны в полной мере отражает основную суть и содержание диссертации, оформлен по всем правилам, имеет классическую структуру. В автореферате изложена

актуальность работы, степень разработанности проблемы, цель, задачи, методология и основные методы исследования, личный вклад соискателя, данные об апробации результатов и публикациях по теме диссертации, основные полученные результаты и их анализ, выводы и практические рекомендации.

Замечаний в процессе рассмотрения диссертационной работы Ласачко С.А. нет.

Но в процессе рецензирования возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. Является ли Ваш регион эндемичным по заболеванию щитовидной железы, так как Вы указываете высокую частоту данной патологии и с чем Вы это связываете?

2. При анализе ретроспективного материала на первом этапе работы были ли выявлены случаи прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желез в рак молочной железы?

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертации Ласачко Светланы Анатольевны на тему: «Нарушения репродуктивного здоровья у женщин с неопухолевыми заболеваниями молочных желез (патогенез, лечение, профилактика)» и опубликованных работ по теме диссертации можно сделать вывод о том, что данная диссертационная работа является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной научно-практической проблемы современной медицины - создание комплексной системы оказания медицинской помощи (включающей организационные мероприятия, дифференцированные диагностические и лечебно-профилактические алгоритмы) женщинам с неопухолевыми заболеваниями молочных желез и нарушениями репродуктивного здоровья на основании выявленных патогенетических механизмов для снижения частоты данных нарушений и риска их развития. Данная диссертация имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение для современного акушерства и гинекологии.

Проведенный анализ данного научного труда позволяет утверждать, что по актуальности темы, методологическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне, практическому значению, уровню внедрения, количеству публикаций диссертационная работа Ласачко Светланы

Анатольевны на тему: «Нарушения репродуктивного здоровья у женщин с неопухолевыми заболеваниями молочных желез (патогенез, лечение, профилактика)» соответствует требованиям, установленным п.2.1 для соискателей ученой степени доктора медицинских наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор Ласачко Светлана Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор, заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии ИНМФО

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации


Л. В. Ткаченко

400131 Российская Федерация,
город Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1;
телефон: (8442) 38-50-05;
эл. почта: tkachenko.fuv@mail.ru

Даю свое согласие на автоматизированную обработку персональных
данных


Людмила Владимировна Ткаченко

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Ткаченко Людмилы Владимировны «заверяю»



начальник управления кадров