

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію

Пахаренко Людмили Володимирівни

“Передменструальний синдром – етіологія, патогенез та лікування”

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02

при Національній медичній академії

післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

1. Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність вибраного автором наукового напрямку обумовлена тим фактом, що в умовах сьогодення передменструальний синдром залишається актуальною проблемою сучасної гінекології(визначається у 64-93% жінок репродуктивного віку), яка потребує системного вирішення із дотриманням принципів міждисциплінарного підходу.

Останнім часом простежується тенденція до «помолодшання» передменструального синдрому, збільшення частоти та спектру клінічних ознак його перебігу та ускладнень репродуктивної функції на його тлі. До того ж, лікування даного патологічного стану не проводиться системно та своєчасно, а лише на етапі, коли захворювання потребує активних дій. За таких умов зрозуміла недостатньо висока ефективність як своєчасної профілактики,діагностики, так і адекватної терапії передменструального синдрому у жінок репродуктивного віку. Такий спектр неузгодженості лікувально-діагностичних підходів за наявності даного патологічного стану спричинено тим, що й досі залишаються дискутабельними питання щодо патогенетичних механізмів розвитку захворювання. Значна кількість проявів синдрому пояснюється різним рівнем ланок щодо його виникнення. До того ж, сама менструація за визначенням Graziotti A. «...є генітальним проявом

системної ендокринної та локальної запальної події». За таких умов складні, вже здавалось би, доведені механізми виникнення передменструального синдрому – гормональний дисбаланс, розлади активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дизрегуляція синтезу та активності нейромедіаторів, які виникають на тлі психологічної дезадаптації жінки та генетичних особливостей, залишаються досі недостатньо дослідженими. Широкий вибір препаратів, які корегують всі ці ланки, та недостатнє розуміння генезу саме певних проявів у конкретної жінки, залишаються причиною досить частого необгрунтованого підбору терапії. Генетичний аспект проблеми залишається зовсім неврахованим, незважаючи на те, що розлади менструального циклу також асоціюються з генетичною схильністю та порушеннями функції геному. До того ж, мультифакторність та мультисимптомність передменструального синдрому потребують модифікації існуючих схем патогенезу, а також розробки діагностичного алгоритму залежно від форми патології і генетичної обтяженості пацієнтів з подальшим удосконаленням схем лікування.

А враховуючи високу поширеність даної патології серед жінок активного репродуктивного віку, яка знижує їх якість життя, все вище наведене визначає актуальність та своєчасність роботи Пахаренко Л. В., головною метою якої є підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому на основі розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування захворювання та з урахуванням спадкової схильності щодо його виникнення.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР, виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології Івано-Франківського національного медичного університету “Цитогенетичні механізми формування здоров'я населення та розробка заходів для його покращення”. Все вище викладене свідчить про актуальність вибраного наукового напрямку.

2. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів визначається наступними моментами: вперше застосовано системний підхід щодо визначення впливу гормональних факторів, психологічних особливостей та генетичних передумов на форму передменструального синдрому.

Доповнено наукові дані стосовно особливостей клінічного перебігу передменструального синдрому у відповідності до соціальних факторів ризику виникнення синдрому, характеристик психологічного статусу хворих з досліджуваною проблемою та оцінкою якості їх життя.

Удосконалено розуміння механізмів формування дисбалансу жіночих статевих гормонів у відповідності до клінічної форми захворювання.

Пріоритетним науковим досягненням дисертації вважаю проведення комплексного вивчення генів рецепторів естрогену (ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1) із розкриттям механізмів їх залучення у формуванні передменструального синдрому.

Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнями жіночих статевих гормонів (естрогену та прогестерону) та поліморфізмом генів рецепторів естрогену ESR1 та прогестерону PROGINS.

Вперше визначено, що прогностичний критерій своєчасної діагностики передменструального синдрому визначається частотою асоціацій акроцентричних хромосом.

Все вищеперераховане було взято за основу патогенетично обґрунтованого диференційованого підходу щодо лікування різних форм досліджуваної патології.

3. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні шляхом комплексного клініко-параклінічного аналізу всебічно науково обґрунтовано механізми формування перед менструального синдрому та удосконалено діагностично-лікувальний моніторинг даної патології у жінок репродуктивного віку, що сприяло визначенню диференційованих підходів щодо вибору тактики своєчасної діагностики та

адекватного лікування, спрямованого як на відновлення, так і збереження менструальної та репродуктивної функцій, профілактики їх порушень.

4. Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення даної роботи не викликає сумнівів. Розроблено та впроваджено в клінічну практику діагностично-лікувальний алгоритм передменструального синдрому у жінок репродуктивного віку, що забезпечує диференційований підхід у виборі адекватної корекції даної патології. За таких умов представлено новий підхід до обстеження хворих на передменструальний синдром у відповідності до клінічних, генетичних, гормональних та психологічних характеристик. Встановлено, що поліморфізм генів рецепторів естрогену (ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та гену II фази детоксикації ксенобіотиків (GSTT1) є додатковими інформативними маркерами важкості перебігу передменструального синдрому. Завершальним моментом практичної значущості представленої наукової роботи є практичні рекомендації щодо запропонованого підходу лікування.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Дисертаційна робота Пахаренко Л. В. представляє закінчене наукове дослідження, яке базується на результатах достатньої кількості власних спостережень, одержаних автором. Ясність та чіткість дизайну дослідження, обраного автором для досягнення поставленої мети, чітке формулювання задач, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних стандартизованих методів дослідження (імуноферментний, молекулярно-генетичний, цитогенетичний, цитологічний, психологічні), адекватність застосованих методів статистичного аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

6. Структура та зміст дисертації. Робота виконана на високому методичному та професійному рівні.

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім сучасним

вимогам, викладена на 399 сторінках машинописного тексту(268 сторінок основного тексту) і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку.

Робота ілюстрована 41 рисунком та 87 таблицями. Бібліографічний опис налічує 372 літературних джерела, який включає 86 україномовних та російськомовних джерела, а також 286 зарубіжних джерел.

У вступі чітко обґрунтована актуальність теми, подані мета, завдання дослідження, наукова новизна, практичне значення, особистий внесок здобувача.

В першому розділі розкривається сучасна концепція етіології, патогенезу, діагностики та лікування передменструального синдрому з переліком комплексу невирішених та актуальних питань.

Автор широко орієнтується у обраній темі, використовує переважно зарубіжні літературні джерела останніх років. Дисертант детально аналізує сучасні тенденції у дослідженні патогенезу, встановленні діагностичних критеріїв, напрямках лікування передменструального синдрому, звертаючи увагу на суперечливість та розбіжність з даними різних авторів, тим самим демонструючи важливість подальшого вивчення неоднозначного розуміння певних механізмів формування досліджуваної патології.

Огляд літератури свідчить про глибоке знання дисертантом проблеми вітчизняної та зарубіжної літератури з даного питання. Розділ викладено послідовно і логічно, автор обґрунтовано доводить необхідність проведення досліджень.

В другому розділі досліджень наведено основні етапи та структура роботи, дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами дослідження. Серед використаних методів дослідження необхідно виділити гарний методологічний підхід, його етапність та послідовність використання сучасних генетичних, гормональних, психологічних та статистичних методик.

Обсяг методів дослідження та статистичної обробки результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам. Крім того, слід вказати на широке використання сучасної комп'ютерної обробки отриманих результатів.

В наступному розділі наведено результати аналізу клінічних даних, які демонструють перевагу системного діагностичного підходу з використанням сучасних клінічних методів у співставленні з результатами параклінічного обстеження. Використовуючи статистичний аналіз, наведені дані щодо основних медичних та соціальних факторів ризику за наявності досліджуваної патології. Проаналізовано спектр клінічних особливостей захворювання залежно від клінічної форми синдрому. Проведено ретельний аналіз вікових категорій хворих, особливостей гінекологічного та репродуктивного анамнезу, екстрагенітальної патології у відповідності до різних клінічних форм синдрому.

В розділі 4 “Генетична характеристика передменструального синдрому” представлено аналіз частоти поліморфних варіантів A-351G та T-397C гена ESR1, T1T2 гена PROGINS, DD гена ACE та делеційного поліморфізму генів ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків GSTM1 та GSTT1 серед хворих з передменструальним синдромом. Встановлено несприятливі фактори поліморфізму генів ESR1, PROGINS, ACT та GSTT1, які слід використовувати у якості прогностичних маркерів розвитку даної патології. На підставі вивчення імунцитогенетичного статусу хворих доповнено концепцію генетичної схильності до формування передменструального синдрому, причому з відповідною клінічною формою захворювання.

В наступному розділі 5 “Особливості гормонального стану у жінок з передменструальним синдромом” висвітлено залежність коливань рівнів жіночих статевих гормонів (естрогену, прогестерону, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, пролактину, тестостерону) у відповідності до клінічних форм досліджуваної патології. Встановлено гіпопрогестронемію та тенденцію до гіпоестрогенемії в лютеїновій фазі менструального циклу у більшості з обстежених основної групи та досліджено зв'язок рівнів прогестерону та естрогену з поліморфізмом генів PROGINS та ESR1, відповідно.

Продемонстровано дані стосовно залучення пролактину у механізми формування цефалгічної форми синдрому, водночас не визначено достовірного впливу коливань тестостерону в генезі досліджуваної патології. Особливості психологічного портрету при різних клінічних формах патології наведено у розділі 6 “Психосоматична характеристика жінок з передменструальним синдромом”. Встановлено, що психологічна дезадаптація, що супроводжувалась підвищеними рівнями тривожності, нейротизму на фоні низьких рівнів стресостійкості та соціальної адаптації, змінах психофункціонального стану є особливістю способу життя хворих з передменструальним синдромом і безпосередньо негативно зазначається на якості життя таких пацієнток.

В наступному 7 розділі проаналізовано ефективність лікування хворих на передменструальний синдром та обґрунтовано особливості диференційованого підходу до вибору адекватного лікування залежно від клінічної форми та тяжкості перебігу патології. Застосування саме такого підходу з індивідуальним підбором препаратів дозволяє нормалізувати гормональний фон хворих, скорегувати психофункціональний стан і, таким чином, нівелювати клінічну картину патології. Все це призводить до покращення якості життя жінок з досліджуваною патологією.

В розділі 8, присвяченому аналізу результатів дослідження та їх обговоренню, дисертант співставляє результати власних дослідження з аналогічними даними інших науковців. Наведено схему розширеного уявлення механізмів формування передменструального синдрому на основі порівняльного аналізу та поєднання існуючих результатів та отриманих даних власних досліджень.

Автором обґрунтовано позицію щодо виявлених патогенетичних змін, генетичної схильності при формуванні передменструального синдрому, проаналізовано підхід до індивідуального обґрунтування призначення адекватної терапії. Запропонована автором система медичного менеджменту жінок з передменструальним синдромом цілком обґрунтована та доводить його високу ефективність.

Узагальнюючи результати даної наукової роботи можна відмітити, що всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність лікування хворих з передменструальним синдромом.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Автореферат відповідає змісту і повністю відображає суть дисертації. Матеріали дисертації цілком відображені в 31 роботах, із яких у фахових виданнях – 17, в зарубіжних виданнях – 7, у матеріалах конференцій – 7, які повністю демонструють результати проведених досліджень.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень по суті викладеної роботи немає. Незначні недоліки у вигляді стилістично перевантажених фраз та довгих речень не мають принципового значення і не знижують позитивного враження від роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповідь на наступні дискусійні питання:

1. Чи проводилися дослідження-прототипи Вашому науковому пошуку в нашій державі?
2. Які клініко-параклінічні критерії є найбільш інформативними щодо вирішення питання стосовно обсягу медикаментозної корекції при передменструальному синдромі?
3. Чи слід використовувати гормональний контроль ефективності запропонованого Вами лікування?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Впровадження в практичну систему охорони здоров'я діагностично-лікувального алгоритму у жінок із передменструальним синдромом сприятиме диференційованому підходу до вибору лікувальної тактики, можливості уникнення ускладнень, рецидивів захворювання та покращенню якості життя хворих.

Висновок

Дисертаційну роботу Л. В. Пахаренко “Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування”, виконану при науковому консультуванні члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. П. Вдовиченка, слід кваліфікувати як самостійну закінчену науково-дослідну працю, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому на основі розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних його формах шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування та з урахуванням спадкової схильності, а також удосконалення та впровадження алгоритму лікувальних заходів.

За актуальністю тематики, науковою новизною отриманих даних, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та практичних рекомендаціях, повнотою викладеного матеріалу у наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та № 656 від 19.08.2015 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

головний науковий співробітник

відділу сексопатології та андрології

ДУ”Інститут урології НАМН України”,

д.мед.наук, професор


О.В.Ромашенко
