

ВІДГУК

офіційного опонента

д.мед.н, професора Вовк І.Б.

на дисертаційну роботу Ночвіної Олени Анатоліївни на тему:

**«Синдром хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку:
патогенез, діагностика, лікування»,**

що представлена до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при

**Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика на
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

Актуальність теми дисертації. Останні роки в сучасній гінекології особливе місце займає проблема хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку, так як даний патологічний стан є широко розповсюдженим фізичним недугом і представляє собою загально медичну та соціальну проблему.

Наявність «рутинної» гінекологічної патології не завжди може пояснити розвиток больового синдрому в нижніх відділах живота. Кожне гінекологічне захворювання несе ризик розвитку хронічного тазового болю, при цьому специфічна гінекологічна патологія може бути як причиною виникнення хронічного больового синдрому, так і фактором його патогенезу.

Тривало існуючий тазовий біль, що супроводжує хронічні захворювання, приймає стійкий характер та не завжди припиняється після ліквідації первинного анатомічного вогнища. Ситуація поглиблюється по мірі того, як потоки імпульсів, постійно та періодично протягом тривалого часу поступаючи до кори головного мозку, призводять до порушення нормальної взаємодії між корою та підкіркою та розвитку невротичних станів. В цьому випадку правомірно говорити про синдром хронічного тазового болю, основними ознаками формування якого є: наявність у хворої постійного болю внизу живота та попереку різної інтенсивності з іррадіацією; тривалість болю більше

6 місяців та більше, з періодично виникаючими больовими кризами, які спровоковані екзогенними (переохолодження, перевтома, психологічні стреси) або ендогенними (загострення соматичних захворювань) причинами; неповне одужання після раніше проведеного лікування; наявність у пацієнтки «обов'язкового набору» різної патології внутрішніх органів функціонального характеру; обмеження фізичної та трудової активності; зниження сексуальної активності; наявність виражених порушень психічної сфери, що проявляється безсонням, роздратованістю, підвищеною тривожністю або депресією.

Якщо біль є складним мультифакторним феноменом, який включає і психологічні компоненти, то звичайно, що на сприйняття болю, толерантність до нього, на формування больової поведінки жінки суттєвий вплив мають особливості її особистості та стан її психіки, тобто індивідуально-типологічні властивості. Саме актуальним питанням дослідження хронічного тазового болю з позиції психосоматичного порушення і присвячена дана робота.

Дисертантом поставлена мета покращити якість життя жінок з синдромом хронічного тазового болю на основі вивчення впливу психофізіологічних особливостей на їх репродуктивне здоров'я шляхом встановлення причинно-наслідкових зв'язків, алгоритму діагностики та індивідуалізації лікувальних заходів.

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

Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства, гінекології та медицина плода НМАПО ім. П.Л. Шупика «Розробка індивідуального перинатального супроводу в жінок із факторами високого репродуктивного ризику» (№ державної реєстрації 0111U009695)

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів в роботі комплексно проаналізовано стан репродуктивного здоров'я жінок з синдромом хронічного тазового болю шляхом дослідження особливостей їх менструальної, репродуктивної функції, механізмів формування больового синдрому з урахуванням психофізіологічних характеристик.

Проведено поглиблене вивчення психологічного статусу жінок репродуктивного віку з синдромом хронічного тазового болю шляхом

дослідження функціональної асиметрії півкуль головного мозку, індивідуально-типологічних характеристик особистості, що підтверджує наявність акцентуованого психологічного стану з високою сенситивністю, лабільністю, тривожністю з домінуванням правої півкулі головного мозку та невротичною симптоматикою у вигляді дифузної тривоги, фобії, нав'язливих станів, депресії та істерії. Визначено рівень стресового навантаження, який доводить наявність психосоціального стресу у жінок з синдромом хронічного тазового болю із збільшенням основних маркерів системи стрес-реакції – серотоніну, адреналіну та норадреналіну.

Розроблено та впроваджено нову науково обґрунтовану методіку індивідуального підходу до діагностики та лікування пацієнок з синдромом хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу з урахуванням психофізіологічних характеристик, рівня стресового навантаження та механізмів формування больового синдрому.

Практичне значення отриманих результатів дослідження полягає насамперед в розробці схеми послідовного обстеження жінок з синдромом хронічного тазового болю та індивідуалізації лікувальних підходів до даного патологічного стану дозволило підвищити ефективність терапії та знизити частоту рецидивів.

Розроблено клінічні рекомендації для лікарів - гінекологів щодо діагностики та лікування синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу.

Теоретичні положення та практичні рекомендації впроваджено в роботу жіночих консультацій, гінекологічних відділень, центрів відновлення репродуктивної функції.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Поставлені завдання є обґрунтованими, сприяють розкриттю мети роботи, а методи їх вирішення є сучасними. Дисертаційна робота виконана на репрезентативному клінічному матеріалі, ступінь обґрунтованості підтверджена достатнім об'ємом проведених досліджень, тому достовірність результатів не викликає сумнівів,

так як визначається вибором відповідного поставленим завданням об'єкту дослідження, достатністю досліджуваних виборок, обробкою даних з використанням відповідних методів математичної статистики комп'ютерних програм. Всі наукові положення та рекомендації, представлені в дисертаційній роботі, логічно випливають з фактичного матеріалу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідалися на міжнародному конгресі по перинатальній медицині «Перинатальна медицина: від сімейної амбулаторії до приватної клініки» (Київ, 2012), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (Чернівці, 2012), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти перинатальної медицини. Телемедицина в практиці світової та української медичної спільноти» (Львів, 2013), III Науково-практичній конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології» (Тернопіль, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю: міждисциплінарні питання «Інтеграція світового досвіду у сфері репродуктивного здоров'я: роль психосоматичної медицини» (Київ, 2013).

За темою дисертації опубліковано 25 робіт, з яких у фахових провідних наукових журналах - 22, в міжнародних фахових виданнях – 5, інформаційний лист про нововведення – 1.

Декларація особистого внеску дисертанта в розробку наукових положень, які винесені до захисту. Самостійно автором проведено інформаційно-патентний пошук, що дозволило визначити та обґрунтувати актуальність обраної теми, мету, завдання та створити дизайн дослідження. Особисто автором проводилось динамічне клінічне спостереження за перебігом захворювання, забір біологічного матеріалу для досліджень, проведення інструментальних методів дослідження, лікування хворих з даною патологією. Дисертантом особисто розроблено алгоритм діагностики та індивідуальної терапії пацієток з синдромом хронічного тазового болю, розроблена схема

консервативної терапії, проведена оцінка ефективності різних схем лікування з урахуванням віддалених результатів. Самостійно ототожені отримані результати, виконана їх статистична обробка, проведено результативний аналіз даних, що дало змогу автору сформулювати обґрунтовані висновки, та розробити практичні рекомендації.

Структура та зміст дисертації. Що стосується безпосередньо дисертаційної роботи, то вона викладена на 368 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел - 399, з яких 273 кирилицею, 126 латиницею. Робота ілюстрована 64 таблицями, 55 рисунками.

Вступ має декілька підрозділів, в яких автор обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації. Автором чітко і конкретно сформульовані мета та завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість роботи.

Огляд літератури, складається з декількох підрозділів, в яких викладені сучасний стан проблеми хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку, основні патофізіологічні аспекти його формування, а також роль центральної та вегетативної нервової системи в етіології та патогенезі хронічного больового синдрому в сучасних умовах. В кінці розділу проведено узагальнення даних літератури та визначені ще не вивчені питання, які лягли в основу особистих досліджень. В цілому огляд літератури написаний грамотно з критичним аналізом, що свідчить про те, що автор цілком володіє станом питання проблеми, яка вивчається.

У розділі *матеріали і методи* дослідження зазначено, що робота ґрунтується на клінічному матеріалі. Для комплексного обстеження жінок використано спектр сучасних методів обстеження, а саме: загально клінічні, лабораторні, інструментальні, психологічні, статистичні.

У *третьому розділі* автором представлена клінічна характеристика жінок досліджуваних груп з акцентом на соціально-гігієнічні аспекти, а саме матеріально-побутові умови, наявність професійних шкідливостей, особливості

виховання та становлення особистості, наявність психопатологічної спадковості, як факторів можливого формування дезадапційного синдрому з порушенням регуляції діяльності нервової системи. Встановлено, що в основній групі жінок 268 (76,6%) пацієнток мали задовільну матеріальну забезпеченість, але тільки 47% жінок з хронічним тазовим болем вказували на регулярне та адекватне харчування. 210 (60%) жінок основної групи працювали з комп'ютером, 42 (12%) вказували на наявність побутових забруднень, 66 (18,9%) мали роботу протягом доби. Аналізуючи анамнестичні дані встановлено, що у жінок основної групи достовірно частіше, ніж в контрольній групі, відмічалася обтяжена психопатологічна спадковість - 45,8% та 6% відповідно по групах, а саме: у жінок основної групи в 26,4% випадках мало місце алкоголізм батьків та в 19,4% - депресії, екзогенні психози, психогенні захворювання.

У четвертому розділі представлений аналіз психологічного статусу жінок досліджуваних груп. Одним з критеріїв психофізіологічного складу людини є індивідуальний профіль функціональної асиметрії півкуль головного мозку. Становлення нервового перенапруження в значному ступені визначається функціональною асиметрією півкуль головного мозку, яка суттєво підвищує можливості жінки до більш повного та точного відображення зовнішнього середовища, сприяє формуванню механізмів адаптації.

Так, у жінок основної групи в більшості випадків мали місце профілі функціональної асиметрії Л-Л-П та Л-П-Л - 224 (64%) та 114 (32,6%) пацієнток відповідно, що свідчить про домінування правої півкулі головного мозку. Такі менш соціально-адаптовані, більш консервативні та скептичні, повільно вирішують виробничі питання, менш кмітливі, у них сильніше виражені прагнення до домінування, потреба у визнанні, вони більш тривожні та агресивні, активно прагнуть до незалежності, менше стійкі до стресів але більш активні. Їх високий нейротизм припускає малу переносимість екстремальних впливів і швидко дезадаптацію, а отже такі пацієнтки більш схильні до виникнення розладів репродуктивної функції та психосоматичної патології.

П'ятий розділ стосується аналізу гормонального профілю жінок досліджуваних груп. Вивчаючи особливості клінічної характеристики жінок основної групи з хронічним тазовим болем встановлено, що переважна більшість пацієток мали різноманітні дисгормональні порушення менструального циклу та певну гінекологічну патологію, що пов'язана з ендокринними розладами. Саме наявність гормонального дисбалансу, на думку автора, може бути однією з патогенетичних ланок в формуванні хронічного тазового болю. Отже, при аналізі гормонального статусу жінок з хронічним тазовим болем встановлено статистично значиме зниження вмісту ЛГ, естрадіолу та прогестерону протягом всього менструального циклу на фоні підвищеної концентрації ФСГ, пролактину та кортизолу в фолікуліновій фазі та зниженої концентрації вказаного гормону в перiovуляторний період, що є свідченням про недостатню гормонопродукуючу функцію яєчників.

В *шостому розділі* автором приведені дані щодо дослідження функції ендотелію. Проведена оцінка ендотелій-залежних факторів, а саме судинних факторів росту, простагландинів, ендотеліну-1, простацикліну, визначення рівня яких дозволяє більш ретельно дослідити патогенез розвитку хронічного тазового болю і розладів репродуктивної сфери к контексті цілісного організму. Так, у жінок з хронічним тазовим болем має місце підвищена продукція простаноїдів – простагландинів F2 α та ендотеліну-1, які володіють проагрегантними та прозапальними властивостями, зниження синтезу простацикліну з анитагрегантними властивостями, що свідчить про порушення функції ендотелія. Щодо факторів росту, то у жінок з хронічним тазовим болем та органічною гінекологічною патологією спостерігається поступове збільшення їх концентрації в перiovуляторну та лютеїнові фази циклу, що свідчить про активацію процесів ангіогенезу та проліферації. У пацієток з хронічним больовим синдромом без структурних змін геніталій продукція факторів росту також характеризувалась поступовим зростанням їх концентрації протягом менструального циклу в порівнянні з жінками контрольної групи. Встановлена різниця не має статистично вірогідного значення, однак цей факт демонструє активність проліферативних процесів, які

можуть стимулювати патологічний ріст тканин та призводити до формування патологічних процесів в різних ланках репродуктивної системи.

Сьомий розділ присвячений анатомо-функціональному стану органів малого тазу у жінок досліджуваних груп. За даними ехографії у жінок з хронічним больовим синдромом діагностовано незначне зменшення середнього об'єму тіла матки – $36,9 \pm 0,01 \text{ мм}^3$ та яєчників, переважно лівого – $8 \pm 0,09 \text{ см}^3$ відносно показників у жінок контрольної групи - $54,2 \pm 0,07 \text{ мм}^3$ та $12,8 \pm 0,03 \text{ см}^3$, даний факт може опосередковано свідчити про порушення гормонального балансу, що призводить до динамічних змін величина матки та яєчників. При дослідженні функціонального стану яєчників у більшості жінок усіх досліджуваних груп була констатована овуляція, однак встановлено зменшення розмірів жовтого тала, зменшення товщини ендометрію в середині лютеїнової фази менструального циклу у пацієток основної групи, а також відсутність в переважній більшості випадків його секреторних змін, що опосередковано може свідчити про недостатність лютеїнової фази менструального циклу.

Восьмий розділ стосується дослідження функціонального та органічного стану головного мозку жінок досліджуваних груп. Психофізіологічні характеристики особистості, крім індивідуально-типологічних особливостей, характеризуються станом центральної нервової системи, так як біоелектричні характеристики активності головного мозку демонструють стійкі взаємозв'язки з параметрами темпераменту. Так, за даними ЕЕГ, РЕГ, УЗД з доплеровським картуванням, КТ у жінок з синдромом хронічного тазового болю при відсутності вогнищевих органічних змін має місце нестійкість функціонального стану головного мозку з підвищенням активуючих впливів з боку ретикулярної формації, порушенням балансу активаційних-деактиваційних процесів та зниженням гемоциркуляції головного мозку за даними реоенцефалографії, що підтверджено зменшенням показників лінійної швидкості кровотоку по загальній сонній ($26,5 \pm 0,9 \text{ см/с}$), хребтовій ($19,4 \pm 0,85 \text{ см/с}$), середній мозковій ($74,5 \pm 0,9 \text{ см/с}$) артеріях з підвищенням числових значень індексів опору вказаних судин за даними високочастотної ультразвукової доплерографії.

Дев'ятий розділ присвячений встановленню причинно-наслідкових зв'язків виникнення синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу та розробці індивідуального діагностично-лікувального алгоритму даного патологічного стану. Отже, за даними проведеного дослідження патогенез синдрому хронічного тазового болю представлений порушенням синтезу нейромедіаторів, опіатів, гормонів, простагландинів, судинних факторів росту з подальшим виникненням дисфункції ендотелію, дисгормональних порушень та розладів мікроциркуляції призводять до розвитку хронічної гіпоксії, в результаті чого збільшується вивільнення тканинного серотоніну, простагландину, цитокінів та інших алогенних речовин, що поглиблює існуючий дисбаланс біологічно активних речовин та призводить до формування порочного кола в патогенезі розвитку больового синдрому в нижніх відділах живота з виникненням функціональних та в подальшому структурних змін і захворювань репродуктивної системи жінки. Розроблений комплекс лікувальних заходів при синдромі хронічного тазового болю враховує патогенетичні механізми виникнення захворювання та ґрунтується на патофізіологічному підході до формування больового синдрому, загальних принципах комплексної та індивідуальної терапії в залежності від психофізіологічних особливостей та репродуктивних планів пацієнтки.

Ефективність розробленого діагностично-лікувального алгоритму характеризувалась зниженням клінічних проявів больового синдрому в 3 рази переважно за рахунок нейропатичного компоненту, дисгормональних розладів в 3,6 раз, нормалізацією психологічного статусу (нормальний психостатус – 90,3%) з низькою реактивною (92,5%) та особистісною (84,6%) тривожністю, покращенням показники серотоніну ($86,3 \pm 4,3$ нг/мл), адреналіну ($0,203 \pm 0,89$ нг/мл), норадреналіну ($5,34 \pm 0,81$ нг/мл), простагландинів F2 α ($503,2 \pm 19,3$ пг/мл) та E2 ($713,6 \pm 12,4$ пг/мл), ендотеліну-1 ($2,3 \pm 0,02$ пг/мл), нормалізацією гормонального балансу та покращенням показників кровоплину в органах малого тазу. Запропонована схема лікування синдрому хронічного тазового болю сприяла покращенню якості життя жінок за соматичною,

психологічною та соціальною складовими суб'єктивної та об'єктивної шкали в 2 рази.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів представляють собою порівняння отриманих даних з літературними матеріалами та глибоким аналізом виконаної роботи.

Висновки дисертації є достовірними, конкретними і витікають із завдань та результатів роботи, мають вагоме науково-теоретичне та практичне значення.

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою, що підтверджує наукову зрілість автора. Дисертація не має принципових зауважень. Загальна її оцінка позитивна.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. При ознайомленні з матеріалами дисертаційного дослідження, не дивлячись на позитивний відгук на дисертаційну роботу, виникли ряд зауважень та запитань. В тексті допущені описки, граматичні та стилістичні помилки, використана термінологія не завжди відповідає загальноприйнятим стандартам, Крім того має місце деяка перевантаженість роботи рисунками та таблицями. Потребує доповнення список використаних джерел. Вищезазначені зауваження стосуються тільки форми викладення матеріалу та націлені на оптимізацію подання безперечно великого обсягу виконаних дисертантом досліджень, і не в якій мірі не заперечують великої науково-практичної значимості отриманих результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку.

Питання:

1. Одним з патогенетичних механізмів формування больового синдрому в нижніх відділах живота є тканинна гіпоксія, чи вивчали ви питання кровозабезпечення органів малого таза?
2. Критерієм відбору пацієток до основної групи було відсутність запального процесу органів малого тазу, яким чином ви проводили виключення таких жінок з дослідження?
3. За якими показами ви проводили ендоскопічне дослідження пацієток основної групи?

Висновок

Дисертаційна робота Ночвіної О.А. на тему: «Синдром хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку: патогенез, діагностика, лікування», яка виконана при консультуванні доктора медичних наук, професора Жук Світлани Іванівни є науково-дослідною працею, яка містить в собі рішення нового наукового напрямку сучасної гінекології щодо діагностики та лікування синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу у жінок репродуктивного віку.

Дисертаційна робота за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження та їх практичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук відповідно до п.12 ВАК України за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія, а здобувач заслуговує присвоєння ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент
керівник відділення планування
сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»
д. мед. н., професор

І. Вовк

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЄ
Вовк І.Б.
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР ІНСТИТУТУ

І. Вовк