

## **ВІДГУК**

*офіційного опонента*

*д.мед.н, професора Гнатко О.П.*

*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  
Національній медичній 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.** Сучасній медицині відомо близько 100 гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, в клінічній картині яких основним симптомом є хронічний тазовий біль. Виходячі з загальнотеоретичних уявлень, больові відчуття можна розглядати як закономірну та досить адекватну системну реакцію організму на конкретний патологічний процес, а їх хронічний чи гострий характер визначати виключно на основі тривалості його перебігу. В такому випадку біль є типовим органічним або фізіологічним, тобто «біль – симптом». Подібна інтерпретація тазового болю найбільш характерна для чоловіків, у яких він практично завжди має органічне походження. Фізіологічні же особливості жіночого організму обумовлюють те, що хронічний тазовий біль з одного боку може бути симптомом якого-небудь гінекологічного, соматичного та психічного захворювання, а з іншого – мати досить самостійне та навіть нозологічне значення, будучи важливішою складовою своєрідного симптомокомплексу «біль-захворювання», відомого в світовій літературі як синдром хронічного тазового болю

В цілому близько 60% жінок з хронічним тазовим болем не мають специфічного діагнозу та більше 20% хворих не підлягають якому-небудь обстеженню. В кінці ХХ сторіччя було сформульовано визначення синдрому

хронічного тазового болю як самостійної нозологічної одиниці яка характеризується наявністю болю різного ступеню вираженості за повної відсутності або в разі мінімальних проявів звичайної гінекологічної патології. Ця дисоціація між суб'єктивною важкістю болю та відсутністю доказів наявності органічної причини болю стає потужним стресором для жінок з синдромом ХТБ.

Біль є інтегральною функцією організму, що вміщує окрім гуморальних та нейрофізіологічних механізмів такі компоненти, як свідомість, відчуття, пам'ять, мотивація, емоція, вегетативні та поведінкові реакції. Психологічні фактори больового сприйняття формують больову поведінку жінки, яка в значному ступеню залежить від особливостей її особистості та стану її психіки.

На сьогоднішній день існує небагато досліджень комплексу психофізіологічних характеристик особистості в рамках вивчення синдрому хронічного тазового болю. Аналізуючи наукові праці, присвячені визначенню психодинамічних співвідносин при вказаній патології, встановлено, що певні індивідуально – типологічні особливості жінки можуть бути одним з факторів, які визначають специфіку та силу емоційного переживання, можуть призвести до виникнення стресу, а в кінцевому підсумку – до розвитку психосоматичних розладів. Проблема виявлення психофізіологічних особливостей у жінок з синдромом хронічного тазового болю як чинника психосоматичних розладів є маловивченою, що і спонукало авторів до проведення дослідження.

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.**

Результати проведених досліджень розширили уявлення про етіологічні чинники та патогенетичні ланки формування синдрому хронічного тазового болю.

На основі проведених досліджень представлена концепція патогенетичних механізмів формування синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу шляхом вивчення особливостей його клінічного перебігу, психологічного статусу, гормонального гомеостазу, функції ендотелію, стану кровозабезпечення органів малого тазу та головного мозку, анатоμο-функціональних характеристик.

В представлених ланках патогенезу визначена роль стресового навантаження, дисгормональних порушень та дисфункції ендотелію у виникненні синдрому хронічного тазового болю з урахуванням впливу психофізіологічних характеристик особистості та викладенням клініко-теоретичних особливостей психологічних та гормональних взаємозв'язків.

### **Практичне значення отриманих результатів дослідження.**

На основі комплексного аналізу психологічного статусу, механізмів формування больового синдрому, гормонального гомеостазу, функції ендотелію запропоновано спосіб диференційного підходу до корекції синдрому хронічного тазового болю відповідно до ланок патогенезу та репродуктивних планів пацієток з метою відновлення та збереження репродуктивної функції.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Мета дисертаційного дослідження конкретна, завдання чітко визначені. Наукові положення, висновки, рекомендації обґрунтовано на сучасному рівні. Дисертаційна робота виконана на репрезентативному клінічному матеріалі, ступінь обґрунтованості підтверджена достатнім об'ємом проведених

досліджень у жінок з хронічним тазовим болем. Автором використані сучасні, адекватні поставленій меті методи дослідження – анкетно-анамнестичний, клінічний, психологічний, біохімічний, імуноферментного аналізу, бактеріоскопічний, бактеріологічний, інструментальні методи, метод математичного аналізу. Тому, достовірність отриманих результатів дослідження не викликає сумнівів, так як визначається вибором відповідного поставленим завданням об'єкту дослідження, достатністю досліджуваних виборок, обробкою даних з використанням відповідних методів математичної статистики. 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 пацієнок з синдромом хронічного тазового болю, розроблена схема консервативної терапії, проведена оцінка ефективності різних схем лікування з урахуванням віддалених результатів. Самостійно ототожнені 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.

У *вступі* обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, чітко викладені мета та задачі дослідження та сформульовані наукова новизна і практична значимість роботи.

В розділі *«Огляд літератури»* відображено стан проблеми хронічного тазового болю у жінок у вітчизняній та зарубіжній літературі і відповідає розділам особистих досліджень. Висвітлено проблему психосоматичних розладів в сучасній медицині та значення психологічних факторів в виникненні хронічного больового синдрому. Всього пророблено 400 джерел, із них – 274 вітчизняних і 126 – іноземних. При цьому в кінці розділу проведено узагальнення даних літератури та визначені ще невивчені 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 *другому розділі* дослідження зазначено, що робота ґрунтується на клінічному матеріалі. Для комплексного обстеження жінок використано спектр сучасних методів обстеження: клінічні, психологічні, лабораторні, інструментальні та статистичні.

У *третьому розділі* ретельно проаналізовано клінічна характеристика жінок з синдромом хронічного тазового болю з акцентом на соціально-гігієнічні аспекти, соматичний анамнез, аналіз репродуктивної та менструальної функції. Досить цікавим та інформативним є аналіз характеристик больового синдрому з дослідженням механізму його формування. Так, пацієнтки з хронічним тазовим болем не могли точно вказати початок захворювання, однак чітко відмічали появу больового синдрому переважно в підлітковому віці. При вивченні особливостей перебігу захворювання жінки основної групи відмічали почащення з кожним роком рецидивів захворювання без видимої на те причини, етапність його розвитку, збільшення інтенсивності больового синдрому. Для пацієнток з хронічним тазовим болем характерний довготривалий у часі, періодичний, спастичного характеру біль, різної інтенсивності з ірадіацією в попереково-крижову, надлобкову та здухвинну ділянку переважно лівобічної локалізації, не пов'язаний з менструальним циклом. За характером формування больового синдрому біль у жінок основної групи має переважно нейропатичний компонент, супроводжується широким спектром скарг з боку внутрішніх органів (переважно шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи) функціонального характеру та порушенням психічної сфери пацієнток. Крім цього, при об'єктивному дослідженні згідно бактеріологічного дослідження, що поряд з відсутністю змін з боку загального аналізу крові, які характеризують запальний процес (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення швидкості осідання еритроцитів), відсутністю збільшення показників С-реактивного білка при кількісному його аналізі виключено

запальний характер формування хронічного тазового болю у жінок основної групи.

У *четвертому розділі* окрім визначення індивідуально-типологічних характеристик, проведено дослідження рівня психосоціального стресу та стресового навантаження з аналізом маркерів активації системи стрес-реакції. Згідно даним сучасної літератури, значну роль в формуванні хронічного больового синдрому у жінок відіграє хронічний стрес за рахунок як розвитку дисфункції гіпатламо-гіпофізарної системи так і посилення збудження ноціцептивної системи, що призводить до зниження порогу больової чутливості та виникненню відчуття болю при наявності мінімальних підпорогових подразників. Так, високий рівень психосоціального стресу відмічали 185 (52,8%) жінок з хронічним тазовим болем, середній рівень – 153 (43,7%) пацієнток та низький рівень лише 12 (3,5%), тобто середній показник рівня стресу у жінок основної групи дорівнював  $2,28 \pm 1,9$  бали. Щодо ступеню сприйняття стресу, то в групі жінок з хронічним тазовим болем високий рівень стресового навантаження мали 198 (56,6%), середній рівень – 142 (40,6%) та низький рівень – 10 (2,8%). При дослідженні рівня основних катехоламінів, а саме адреналіну, норадреналіну та серотоніну встановлено, що у жінок з хронічним тазовим болем має місце статистично вірогідне збільшення цих показників, що свідчить про постійну активацію системи стрес-реакції та відображає наявність дезінтеграції адаптаційних процесів.

Окремий підрозділ присвячено оцінці якості життя за соматичною, психологічною та соціальною складовою суб'єктивної та об'єктивної шкалами опитувальника. Так, жінки з хронічним тазовим болем відмічали низький рівень якості життя по всім трьом компонентам, що свідчить про виражені зміни в усіх життєвих сферах з ознаками порушення соматичного та соціального функціонування, працездатності, незадоволеністю образом життя та наданням медичної допомоги. Об'єктивізація визначення рівня якості життя дозволила отримати не тільки об'єктивну картину, але і побачити ступінь розходження в бік її переоцінки або недооцінки.

**В п'ятому розділі** висвітлено гормональний профіль жінок досліджуваних груп. Зокрема у жінок з хронічним тазовим болем встановлено статистично значиме зниження вмісту ЛГ, естрадіолу та прогестерону протягом всього менструального циклу на фоні підвищеної концентрації ФСГ в фолікуліновій фазі та зниженої концентрації вказаного гормону в перiovуляторний період. Крім цього, звертає на себе увагу суттєва відмінність в показниках концентрації кортизолу та помірне збільшення пролактину у жінок виділених підгруп основної групи. Досить цікавим є поглиблений аналіз гормонального профілю шляхом вивчення основних факторів росту, які здійснюють контроль росту та диференціації різних видів клітин шляхом зміни їх протеолітичної активності з викладенням кореляційних взаємозв'язків з статевими гормонами та маркерами стрес-реакції, зокрема рівнем серотоніну. Отже у жінок з хронічним тазовим болем спостерігається поступове збільшення концентрації факторів росту в перiovуляторну та лютеїнові фази циклу, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу та проліферації. При вивченні кореляційних зв'язків у жінок з хронічним тазовим болем між рівнем основних статевих гормонів та концентрацією факторів росту в лютеїнові фазу менструального циклу встановлено пряму залежність стимуляції експресії останніх від концентрації естрадіолу та прогестерону. Тобто, відносна гіперестрадіолемія, призводить до посилення синтезу факторів росту з подальшою активацією ангиогенезу, росту тканин та формуванням патологічних станів репродуктивної системи, в основі яких лежать проліферативні процеси. Фазову неузгодженість в роботі репродуктивної системи поглиблюють підвищені концентрації основних нейромедіаторів внаслідок наявності хронічної стресової реакції, за рахунок прямого або опосередкованого впливу на рівень основних стероїдних та статевих гормонів.

**Шостий розділ** стосується показників функціональної активності ендотелію у жінок досліджуваних груп шляхом визначення рівня концентрації простагландинів, ендотеліну та простацикліну, основних прозапальних цитокінів, системи гемостазу з викладенням кореляційних взаємозв'язків між



рівнем катехоламінів, статевих гормонів, імунологічних показників та маркерів ендотеліальної дисфункції у жінок з хронічним тазовим болем. Вивчення кореляційних зв'язків у жінок основної групи довело пряму залежність між підвищеними концентраціями серотоніну та вмістом основних ендотелій-залежних вазоконстрикторів – ендотеліну-1 та простагландину F2 $\alpha$ , що характеризується скороченням гладкої мускулатури матки, труб, кишечника та спазмом кровоносних судин. Тривала вазоконстрикція призводить до ішемії та гіпоксії тканин з виникненням системної ендотеліальної дисфункції у вигляді збільшення тону та проникливості судин, адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, переваги тромбогенних властивостей судинної стінки над тромборезистентністю. Крім цього, тривала активація системи стрес-реакції призводить до гормонального дисбалансу, який безпосередньо викликає порушення синтезу простагландинів, що доведено при аналізі кореляційних зв'язків між рівнем концентрації прогестерону та простагландину F2 $\alpha$ , та впливає на ендотелій судин, так як саме судини в першу чергу реагують на зміни гормонального фону виникненням дисфункції ендотелію. При стійкому порушенні мікроциркуляції в зоні ішемії утворюються підвищені концентрації основних прозапальних цитокінів IL 1 $\beta$  та IL 6 – гуморальних маркерів дисфункції ендотелію, які обумовлюють дистрофічні зміни в рецепторному апараті жіночої статевої сфери з формуванням так званих периферичних генераторів патологічного підсиленого збудження з виникненням хронічної больової імпульсації.

В *сьомому розділі* автором проведені дослідження анатомо-функціонального стану органів малого тазу у жінок досліджуваних груп з дослідженнями кровозабезпечення з викладенням кореляційних взаємозв'язків між рівнем концентрації ендотеліну-1 та основними доплерометричними показниками, які характеризують кровообіг в судинах малого тазу, а саме індексами опору судин (пульсаційний індекс, індекс резистентності) та середньої швидкістю кровотоку в матковій артерії у жінок основної групи. Отже, при дослідженні кровозабезпечення органів малого тазу у жінок

досліджуваних груп виявлено, що у пацієток з хронічним тазовим болем має місце підвищення індексів судинного опору та зменшення середньої швидкості кровотоку, що опосередковано свідчить про порушення кровозабезпечення та ішемію внутрішніх статевих органів, пов'язане з наявністю ендотеліальної дисфункції, що доведено вивченням кореляційних зв'язків.

**Восьмий розділ** стосується дослідженню органічного та функціонального стану головного мозку шляхом аналізу даних електор енцефалографії, реоенцефалографії, дуплексного сканування судин головного мозку з кольоровою доплерометрією, що характеризує його кровозабезпечення з викладенням кореляційних взаємозв'язків між основними доплерометричними показниками, які характеризують кровообіг в судинах малого тазу та судинах головного мозку, а саме середньої швидкості кровотоку в лівій матковій артерії та лінійної швидкості кровотоку в лівій загальній сонній артерії, хребтовій артерії та середньої мозкової артерії у жінок основної групи в аспекті патогенетичних механізмів формування хронічного больового синдрому. Так, вивчаючи кореляційні взаємозв'язки між середньою швидкістю кровотоку в лівій матковій артерії (MnV) ( $12,67 \pm 1,6$  м/с) та лінійною швидкістю кровотоку в лівій загальній сонній артерії (ЛШК ЗСА) ( $30,9 \pm 0,44$  см/с) за даними доплерометрії встановлено прямий кореляційний середньої сили –  $r = 0,65$ . Між показниками середньої швидкості кровотоку в лівій матковій артерії (MnV) ( $12,67 \pm 1,6$  м/с) та лінійної швидкості кровотоку в хребтовій артерії (ЛШК ХА) ( $19,4 \pm 0,85$  см/с) мав місце дуже сильний прямий кореляційний зв'язок –  $r = 0,97$ . Також дуже сильну пряму кореляцію встановлено між показником середньої швидкості кровотоку в лівій матковій артерії (MnV) ( $12,67 \pm 1,6$  м/с) та лінійної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії (ЛШК СМА) ( $74,5 \pm 0,9$  см/с), що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції та загальної вегетативної дистонії в контексті цілісного організму.

**Дев'ятий розділ** дослідженню причинно-наслідкових зв'язків виникнення синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу з розробкою індивідуального підходу до діагностики та лікування

даного патологічного стану з доведенням його ефективності. Отже, синдром хронічного тазового болю як психосоматичне порушення виникає під впливом тривалої дії стресорних факторів, які взаємодіють з соматичної сферою або преморбідним фоном та психофізіологічними особливостями жінки, що забезпечує ступінь фізіологічної реакції на стрес-агент. 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 і індивідуальної терапії в залежності від психофізіологічних особливостей та репродуктивних планів пацієнтки.

В останньому розділі проведено *аналіз та узагальнення* отриманих результатів представляють собою порівняння отриманих даних з літературними матеріалами та глибоким аналізом виконаної роботи.

*Висновки, практичні рекомендації* дисертації чітко сформульовані і впливають зі змісту роботи, об'єктивні та достовірні.

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. В тексті допущені описки та стилістичні помилки. Використана термінологія не завжди відповідає загальноприйнятим стандартам.

Вищезазначені зауваження стосуються тільки форми викладення матеріалу та націлені на оптимізацію подання великого обсягу виконаних дисертантом досліджень.

Питання:

1. Метою вашого дослідження є покращення якості життя пацієнток з синдромом хронічного тазового болю шляхом створення алгоритму діагностики та індивідуалізації лікувальних заходів. Чим ви керувалися,

обираючи індивідуальний підхід в лікуванні конкретної пацієнтки з даним патологічним станом?

2. За якими критеріями ви оцінювали якість життя пацієнток з синдромом хронічного тазового болю?

3. Які особистісні характеристики ви вивчали досліджуючи психофізіологічний статус пацієнток з синдромом хронічного тазового болю?

### **Висновок**

Таким чином, дисертаційна робота Ночвіної О.А. на тему: «Синдром хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку: патогенез, діагностика, лікування», (науковий консультант – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плоду НМАПО ім. П.Л. Шупика Жук С.І.) є актуальною працею, має вагомe наукове та практичне значення.

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 "Порядку присудження наукових ступенів" ВАК України за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія, а здобувач заслуговує присвоєння ступеня доктора медичних наук.

### **Офіційний опонент:**

завідувач кафедри

акушерства та гінекології №2

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України,

д.мед.н, професор



О.П. Гнатко