

## **Відгук**

### **офіційного опонента**

**доктора медичних наук, професора Яроцького Миколи Євгеновича**

**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 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.**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хронічний больовий синдром відмічається в 20% населення планети. Біль – своєрідний пристосувальний механізм, який утворився в процесі еволюції. В нормі біль сигналізує про небезпеку для організму, викликаючи захисні реакції. В патологічних умовах біль втрачає фізіологічні функції та стає одним з компонентів захворювання.

Клінічно виділяють два види болю – гострий та хронічний. Це розділення дуже важливе для поняття самого феномену болю, так як гострий та хронічний біль мають різний фізіологічний сенс та клінічні прояви, в основі яких лежать різні патофізіологічні механізми, що потребують різних методів лікування. Розвиток гострого болю безпосередньо пов'язаний з пошкодженням поверхневих або глибоких тканин. Гострий біль характеризується обмеженим терміном дії та зникає по мірі припинення патологічного процесу, який викликав біль. Хронічний біль – це біль, який перестав залежити від основного захворювання або пошкоджуючого фактору та розвивається по своїм законам. Хронічний біль підтримується протягом тривалого часу та пов'язаний з хронічним патологічним процесом та порушеннями в різних системах організму, які викликані даним патологічним станом. Головною відмінністю хронічного болю від гострого є не часовий фактор, а якісно інші

нейрофізіологічні, біохімічні, психофізіологічні та клінічні співвідношення. Формування хронічного болю залежить від комплексної взаємодії цих факторів та від характеру і інтенсивності периферійної дії. Хронічний біль дезорганізує центральні механізми регуляції, що змінює психіку та поведінку хворих, виснажує захисні сили організму та є психотравмуючим та соматотравмуючим фактором.

Одними з обов'язкових патологічних процесів, які виявляються у всіх хворих з хронічним тазовим болем є порушення кровообігу та мікроциркуляції з гіпоксією тканин в органах малого тазу та порушення локального гормонального гомеостазу, а саме локальною гіперестрадіолемією. Хронічний больовий стрес провокує дисфункцію системи гіпоталамус – гіпофіз – яєчники та розвиток дисгормональних порушень, що сприяють подальшій активації ноціцептивної системи. Клінічно дисгормональні розлади проявляються розвитком гормонзалежних гіперпластичних процесів ендометрію та міометрію. Ці патологічні процеси в тій чи іншій мірі мають вплив на гемодинаміку та іннервацію органів малого тазу, викликаючи посилення больового синдрому та вивільнення алогенних речовин – серотоніну, гістаміну та простагландинів. Останні поглиблюють існуючі дисгормональні розлади та ішемію тканин, формуючи порочне коло.

В теперішній час синдром хронічного тазового болю розглядають як самостійне захворювання, в основі якого лежать патологічні процеси в соматичній сфері та первинна або вторинна дисфункція периферійної та центральної нервової системи з формуванням особистісних розладів. Отже синдром хронічного тазового болю слід розглядати з точки зору психосоматичної медицини, основною концепцією якої є взаємовідносини психічних та соматичних процесів. Саме індивідуальні відмінності, пов'язані з характеристиками особистості, визначають специфіку та силу емоційного переживання, що може призвести до виникнення стресу та розвитку психосоматичних розладів.

Отже, хронічний больовий синдром в ділянці малого тазу обумовлений різними причинами та визначається різними механізмами патологічних

процесів, що диктує необхідність розробки комплексного підходу до лікування даного патологічного стану з урахуванням патогенетичних ланцюгів. Зокрема проблема формування синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу є маловивченою, що спонукало авторів до визначення напрямку мети та завдань наукового 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.** Автором на сучасному методичному рівні приведено нове рішення важливої медико-соціальної проблеми – діагностики та лікування синдрому хронічного тазового болю в аспекті психосоматичного розладу у жінок репродуктивного віку.

Ретельно проаналізовано функцію ендотелію судин з комплексним дослідженням кровозабезпечення органів малого таза, головного мозку з визначенням кореляційних зв'язків, що доповнює наукові дані про наявність дисфункції ендотелію, активації процесів ангиогенезу і проліферації у жінок з синдромом 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 таза та головного мозку, анатомо-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.** Результати проведених досліджень розширили уявлення про етіологічні чинники та механізм розвитку синдрому хронічного тазового болю як психосоматичного розладу. 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 пацієнок з метою відновлення та збереження репродуктивної функції.

Схема терапії синдрому хронічного тазового болю дозволяють надійно зменшити больовий синдром, дисгормональні прояви, нормалізувати психологічний статус та функцію ендотелію, що підтверджено покращенням кровообігу в малому тазу. Рекомендована схема визначення показів до вибору оптимального способу лікування дозволяє мінімізувати кількість рецидивів захворювання, покращити репродуктивну функцію та якість життя.

**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 захворювань, 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 методів 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.

У *вступі* обґрунтовано викладені мета та задачі дослідження, чітко і конкретно сформульовані наукова новизна та практична значимість роботи.

В розділі «*Огляд літератури*» відображено стан проблеми варикозного розширення вен малого тазу у жінок у вітчизняній та зарубіжній літературі і відповідає розділам особистих досліджень. При цьому 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 2* дослідження зазначено, що робота ґрунтується на клінічному матеріалі. Обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала результати аналізу гінекологічного та соматичного анамнезу, менструальної та репродуктивної функції, психологічного статусу жінок, оцінки даних об'єктивного обстеження, результатів клінічних, психологічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

У *розділі 3* автором представлена клінічна характеристика жінок з синдромом хронічного тазового болю. Так, вивчення анамнестичних даних дозволило виявити високу частоту перенесених інфекційних захворювань дитячого віку у жінок з хронічним тазовим болем - 284 (81,1%), при дослідженні алергологічного анамнезу у жінок основної групи в значному відсотку випадків (41,1%) мають місце різні алергічні реакції та шкірні захворювання (15,4%). Щодо соматичного анамнезу, то у жінок з хронічним тазовим болем звертає на себе увагу високий відсоток захворювань шлунково-кишкового тракту (54,6%), та захворювань серцево-судинної системи (59,1%)

переважно функціонального характеру. Узагальнюючи дані аналізу менструальної функції жінок досліджуваних груп, у пацієнок з хронічним тазовим болем мав місце значний відсоток дисгормональних порушень, а саме: дисменорею діагностовано у 198 (56,6%) пацієнок, різні форми передменструальних розладів встановлено у 179 (51,1%) жінок, нерегулярний менструальний цикл – у 159 (45,4%), менорагію – у 65 (18,6%), менометрорагію – у 112 (32,3%), олігоменорею – в 109 (31,1%) випадках, кров'янисті виділення в періовуляторний період – у 93 (26,6%) жінок. Щодо порушення репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп, то самовільні викидні мали місце у 152 (43,4%) пацієнок з хронічним тазовим болем, в 107 (30,4%) – після 6 тижнів.

У розділі 4 досліджується психологічний статус жінок досліджуваних груп з визначенням індивідуально-типологічних властивостей. Так, більшість жінок з хронічним тазовим болем мали акцентуований психологічний стан, а саме 261 (74,6%), емоційну напругу та затруднення адаптації демонстрували 58 (16,6%) пацієнок основної групи. Гармонійні риси характеру мали місце лише у 31 (8,8%) жінки основної групи. Щодо розподілу жінок за типом акцентуації, то сильно виражені тенденції, компенсовані полярними властивостями, що свідчить про значну емоційну напруженість та ознаки наявності внутрішнього конфлікту, жінки з хронічним тазовим болем демонстрували за шкалою сенситивність ( $8,2 \pm 1,1$  бали) – спонтанність ( $3,1 \pm 1,2$  бали). Акцентуовані риси характеру у жінок основної групи спостерігалися за шкалами лабільність ( $7,1 \pm 2,3$  бали) – ригідність ( $5,6 \pm 0,8$  балів) та тривожність ( $5,2 \pm 0,3$  бали) – агресивність ( $3,6 \pm 1,1$  бали). Тобто, жінки з хронічним тазовим болем відрізняються загостренням тих чи інших рис характеру, що збільшує в порівнянні з конституційною нормою вірогідність виникнення захворювання. До тих пір поки акцентуована особа залишається психологічно адаптованою, немає сенсу говорити про відхилення від норми, однак в умовах несприятливих факторів акцентуації набувають патологічного характеру, порушуючи структуру особистості та характер її реагування на причинний фактор, спотворюючи картину захворювання, змінюючи характер. Крім цього, згідно

отриманих результатів, переважна більшість жінок з хронічним тазовим болем мали підвищену емоційну нестійкість (нейротизм), інтровертивність, що свідчить про їх виражену емоційну збудливість з появою негативних переживань, егоцентристську спрямованість особистості, що призводить до іпохондричної фіксації на соматичних відчуттях та недоліках особистості, про соціальну нерішучість та залежність.

У розділі 5 досліджується гормональний профіль жінок досліджуваних груп. 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, в фолікуліновій фазі та зниженої концентрації вказаного гормону в перiovуляторний період, що є свідченням про недостатню гормонопродукуючу функцію яєчників та може бути фоном для порушення регуляції діяльності репродуктивної системи. Крім цього, звертає на себе увагу суттєва відмінність в показниках концентрації кортизолу та помірне збільшення пролактину у жінок виділених підгруп основної групи.

В рамках поглибленого вивчення гормонального профілю жінок досліджуваних груп в різні фази менструального циклу проведено визначення концентрації в сироватці крові основних факторів росту. В результаті проведеного дослідження рівня основних факторів росту в сироватці крові протягом менструального циклу встановлено, що 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 мала 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.



*Розділ 6* стосується показників функціональної активності ендотелію у жінок досліджуваних груп, а саме визначення маркерів ендотеліальної дисфункції та дослідження судинно-тромбоцитарної, плазмово-коагуляційної ланок гемостазу та системи фібрinolізу з обов'язковим визначенням кількості тромбоцитів, їх агрегаційної активності з використанням різних індукторів агрегації, глобальних загальнооцінюючих тестів (АЧТВ, ППТ, час згортання крові, рівень фібриногену), фібрinolітичної системи та D-дімеру, який є специфічним маркером функціональної активності ендотелію. Так, у жінок з хронічним тазовим боєм має місце підвищена продукція простаноїдів – простагландинів F2 $\alpha$  та ендотеліну-1, відносна тромбоцитопенія з підвищенням функціональної активності тромбоцитів, що вказує на наявність дисфункції ендотелію, отже до більшої схильності до тромбоутворення. При оцінці плазмово-коагуляційної ланки системи гемостазу встановлено, що у пацієток основної групи має місце підвищення показників фосфоліпідзалежних тестів коагуляції, рівня фібриногену, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції у жінок з хронічним тазовим боєм. Аналізуючи показники фібрinolітичної ланки системи гемостазу, встановлено, що у жінок з хронічним тазовим боєм має місце подовження часу лізісу еуглобулінових фракцій, зниження відсотку фібрinolітичної активності крові та збільшення концентрації D-дімеру, що свідчить про активацію внутрішньосудинної коагуляції та наявність функціональної активності ендотелію.

*Розділ 7* присвячений анатомо-функціональному стану венозної системи та органів малого тазу у жінок досліджуваних груп за допомогою ехоскопічного дослідження, високочастотної ультразвукової доплерографії з акцентом на визначенням кровозабезпечення малого тазу.

Так, при дослідженні кровозабезпечення органів малого тазу у жінок досліджуваних груп виявлено, що у пацієток з хронічним тазовим боєм 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. Крім цього, при дослідженні середньої систолічної швидкості в

венах малого тазу, встановлено достовірне її зниження у жінок основної групи, що може бути пов'язане з функціональною недостатністю гладком'язевих клітин, а саме їх прямої функції – скоротливістю та підтримкою тону венозної стінки. Встановлена різниця кровозабезпечення правої та лівої половини малого тазу з тенденцією до зниження в останній на нашу думку пов'язано з порушенням центральних механізмів регуляції, а саме з функціональною асиметрією півкуль головного мозку, та може пояснювати діагностовано в попередньому розділі лівобічну латеральну функціональну асиметрію яєчників.

*Розділ 8* стосується вивченню органічного та функціонального стану головного мозку з оцінкою гемодинаміки в загальній сонній, хребтовій та середній мозковій артерії. Так, зміни електричної активності мозку у жінок з синдромом хронічного тазового болю свідчать про втягнення в процес структур лімбіко-ретикулярного комплексу. Регіонарна дистонія, що діагностовано на реоенцефалограмах та при дуплексному скануванні та доплерометрії брахіоцефальних судин, є одним з компонентів загальної вегетативної дистонії та обумовлена порушенням нейрогуморальної регуляції, при цьому в першу чергу з боку лімбіко-гіпоталамо-ретикулярного апарату. Сукупність таких показників свідчить про недостатність мозкового кровообігу, клінічним проявом чого є виражені психовегетативні та психосоматичні порушення.

*В розділ 9* представлений патогенез синдрому хронічного тазового болю як психосоматичного порушення, яке виникає під впливом тривалої дії стресорних факторів, які взаємодіють з соматичною сферою або преморбідним фоном та психофізіологічними особливостями жінки, що забезпечує ступінь фізіологічної реакції на стрес-агент. Тривалий больовий синдром, порушення менструальної функції, дисоціація між суб'єктивною важкістю болю та відсутністю відповідної органічної причини для його виникнення, неефективність лікувальних заходів викликає стійкі негативні емоції, що в наслідок індивідуально-типологічних властивостей особистості, пригнічує як загальний так і емоційний стан жінки, що в свою чергу призводить до поглиблення стресу та реалізації синдрому хронічного тазового болю як

психосоматичного розладу. Також, в даному розділі представлений діагностично-лікувальний алгоритм корекції синдрому хронічного тазового болю з урахуванням психофізіологічних характеристик, механізмів формування больового синдрому та репродуктивних планів пацієнок з доведенням його ефективності.

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, граматичні та стилістичні помилки, використана термінологія не завжди відповідає загальноприйнятим стандартам.

Питання:

1. Чим ви керувалися, вивчаючи кореляційні взаємовідносини між психологічним та гормональним станом пацієнтки та які показники були використані для визначення взаємозв'язків?
2. У частини жінок в вашому дослідженні окрім нейропатичного больового синдрому мав місце ноціцептивний компонент його формування, яким чином ви впливали на нього при проведенні лікування?
3. Лікувальний комплекс синдрому хронічного тазового болю, запропонований в вашому дослідженні, передбачає корекцію психологічного стану пацієнок, на основі яких показників ви визначали психологічний статус та обирали терапевтичні заходи?

### **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 вагоме наукове та практичне значення, виконана згідно вимог ВАК України до докторських дисертацій.

За новизною, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент  
завідувач відділу ендокринної  
гінекології Українського науково-  
практичного центру ендокринної  
хірургії, трансплантації ендокринних  
органів і тканин МОЗ України  
д.мед.н., професор

Яроцький М.Є.

Учений секретар  
к. мед. н.



Черенько М.С.