

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету Андрієць Оксани Анатоліївни на дисертаційну роботу Дружиніної Альони Євгенівни «Гормонально-метаболичні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДУ «ШАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», протокол №4 від 23.01.2023р., що створена відповідно наказу ДУ «ШАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» № 2.5-33/1/45 від 24.03.2023р. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### Актуальність дисертаційного дослідження

Збереження здоров'я дітей є важливішою задачею нашої країни, українського суспільства та медицини, і саме здоров'я дітей і підлітків визначатиме подальший прогресивний розвиток усіх сфер життя в Україні. Дівчата-підлітки складають особливу групу, бо саме їхнє здоров'я та стан репродуктивної функції можуть покращити показники народжуваності та відтворення населення в майбутньому.

Пубертатний період є одним із критичних у розвитку дитини. Саме в цьому періоді відбуваються значні зміни з боку ендокринної системи разом із значною активацією стрес-забезпечуючих систем, і створюються умови для виникнення патології, яка проявляється психосоматичними розладами або дебютом хронічного захворювання. Чимало несприятливих факторів можуть призвести до порушень функціонування гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової системи різного ступеня тяжкості, що й зумовлює різноманітні порушення статевого розвитку та менструальної функції в дівчаток. Сучасні технологічні здобутки людства, інтенсифікація та інформатизація багатьох сфер життя, з одного боку, призвели до покращання умов життя в розвинених країнах, а з іншого - є одними з чинників зростання порушень менструальної функції та обміну речовин у дівчат. У профілактиці хвороб завжди важливим є визначення внеску спадкових і середовищних чинників, проте питання спадковості щодо розвитку репродуктивних та гінекологічних хвороб в сім'ях цих дівчат остаточно не розв'язані.

В останні роки визначено впливову роль вітаміну Д у механізмах розвитку певних патологій, ревматичних захворювань та інших, показано, що достатній рівень його в крові знижує ризик деяких онкологічних хвороб, цукрового діабету, розсіяного склерозу. Є поодинокі дослідження стосовно вмісту вітаміну Д в крові жінок з гінекологічними та ендокринними захворюваннями. Разом із тим відсутні дослідження, що висвітлювали б вплив вітаміну Д на формування та перебіг порушень менструальної функції в дівчат-підлітків і взаємовідносини вітаміну Д з їхнім гормонально-метаболичним статусом. З'ясування цих питань зможе покращити ефективність лікування цих пацієнток.

Таким чином, дисертаційна робота А.Є. Дружиніної, метою якої є збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції шляхом оптимізації підходів до лікування на підставі визначення особливостей характеру гормональних порушень, статусу вітаміну Д, метаболічних зсувів з урахуванням різної маси тіла, є актуальним дослідженням і має значну медико-соціальну значущість.

#### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»: «Дослідити клініко-патогенетичний поліморфізм розладів менструальної функції у дівчат на тлі дефіциту маси тіла, розробити профілактичні заходи щодо їх рецидивів» (№ ДР 0119U100065) та «Визначити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами)» (№ ДР 0121U114425). Робота проведена на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

**Наукова новизна дослідження** безперечна та полягає в тому, що дисертантом вперше оцінено статус вітаміну Д та визначено взаємовідносини його з гормонально-метаболічним статусом в дівчат-підлітків з олігоменореєю (ОМ) та аномальними матковими кровотечами (АМК). Підкреслена значущість нестачі вітаміну Д у формуванні дисгормональних розладів і проявах порушень менструального циклу в дівчаток з нормальною та зниженою масою тіла. Ретельно проаналізовано й порівняно особливості гормонального статусу при ОМ та АМК, з'ясовано частоту й характер порушень з боку вуглеводного та ліпідного обмінів у дівчат-підлітків з різним типом розладів менструальної функції.

Вперше створено математичні моделі, що об'єднали показники гормонального спектру, фізичного розвитку дівчат, вітаміну Д та певний розлад менструального циклу. Це переконливо доводить патогенетичні взаємовідносини гонадотропних гормонів, пролактину, кортизолу, вітаміну Д і їхню роль при розвитку порушень менструальної функції в пубертаті.

Новітнім є визначення значущості генетичних і середовищних факторів ризику формування ОМ та АМК у дівчат-підлітків. Доведено, що обтяжений сімейний анамнез щодо порушень репродуктивної системи разом із накопиченням неінфекційних захворювань у родичів першого ступеня спорідненості стають практично абсолютними ризиками розвитку в дівчинки гормонально-метаболічних порушень. На підставі ретельного вивчення анамнестичних, клінічних і спадкових факторів розроблено алгоритм прогнозу формування ОМ та АМК у дівчаток.

Вперше науково обґрунтовано стратегію лікування дівчат з розладами менструальної функції з урахуванням наявності порушень обміну речовин і статусу вітаміну Д та профілактики розвитку й прогресування цих порушень.

Здобутки наукової праці Дружиніної А.Є. захищені 3 авторськими свідоцтвами, що також підтверджує новизну проведених досліджень.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Створені дисертантом прогностичні таблиці й алгоритми щодо ризику виникнення порушень менструальної функції в дівчат та ускладненого їх перебігу мають практичне значення. Використання їх на рівні первинної ланки медичної допомоги дозволить своєчасно виявити загрозу та проводити ранні профілактичні заходи щодо попередження формування патології. Особливо цінним є наведений комплекс диференційованого підходу до лікування дівчат з розладами менструальної функції й профілактики прогресування в них метаболічних розладів. Комплексне лікування та командне супроводження дитячим гінекологом, ендокринологом, педіатром, можливо, й психіатром і психологом, є запорукою ефективності лікування та повної реабілітації дівчини з проблемами пубертату.

Робота має суттєве практичне значення, її результати вже впроваджено у міських лікарнях Харкова та Сум, в навчальному процесі на кафедрах Сумського державного університету (Сум ДУ).

### **Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі**

У дисертаційну роботу Дружиніної А.Є. ввійшли матеріали досліджень 88 дівчат з ОМ та 110 - з АМК, загалом - 198 дівчат-підлітків 11-18 років з порушеннями менструальної функції. Кількість досліджень цілком достатня для проведення статистичної обробки даних, порівняння нозологічних груп та обґрунтування висновків.

Використовувалися сучасні методи клініко-інструментального та лабораторного дослідження, проведено генеалогічний аналіз за допомогою фахівця генетика.

Методи математичної статистики використано адекватно поставлених цілей. Для оцінки вірогідності відмінностей використовували критерії Стюдента, Уїлкоксона-Манна-Уїтні, Фішера,  $\chi^2$ . Закономірності певних параметрів взаємовідносин, що виявлено, доведено за допомогою неоднорідної послідовної процедури А. Вальда, кореляційного та багатовимірних методів аналізу. Використання регресійного та факторного аналізу дозволило створити моделі взаємозв'язку вітаміну Д з гормональним профілем дівчаток з ОМ та АМК з нормальною та зниженою масою тіла та моделі формування ускладненого перебігу розладів менструальної функції у дівчат.

Таким чином, усі положення, що виносяться на захист, і висновки переконливо обґрунтовані й статистично підтверджені.

Робота виконана із дотримання вимог і основних положень біоетики, деонтології та академічної доброчесності.

### **Структура і зміст дисертаційної роботи**



Дисертаційна робота Дружиніної А.Є. побудована за традиційним планом і відповідає вимогам, які представляються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках друкованого тексту, має анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали і методи дослідження», 7 розділів власних досліджень, та розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки. Робота ілюстрована 48 таблицями та 22 рисунками. Перелік використаних джерел складається зі 177 публікації, у тому числі 57 – кирилицею, 125 - латиницею.

#### **Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.**

«**Анотація**» роботи містить загальну інформацію стосовно теми, основні положення змісту дисертації, новизну й практичне значення отриманих результатів дослідження.

У «**Вступі**» обґрунтовано актуальність теми, наведено мету і завдання, зв'язок з науковими програмами, новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, дані про апробацію результатів дослідження, кількість публікацій і авторських свідоцтв.

У розділі «**Огляд літератури**» висвітлено сучасний стан проблеми, що вивчалася дисертантом. Дружиніною А.Є. наведено огляд відомих вітчизняних і світових досліджень щодо формування розладів менструальної функції у дівчат-підлітків. Показано актуальність вивчення вмісту вітаміну Д у дівчат з оглядом на його різноманітні властивості, вплив на різні види обміну речовин та наявність рецепторів до вітаміну Д в репродуктивних органах. Акцентується увага на тому, що дотепер вплив вітаміну Д на вуглеводний і ліпідний обміни вивчалися виключно в жінок з певними патологіями та в клімактеричному періоді. З огляду витікає впевненість у новизні та актуальності розпочатого дослідження.

Розділ «**Матеріали і методи дослідження**» містить детальну характеристику хворих, що увійшли до дослідження і всі методи, використані в роботі. Наведено критерії включення та виключення дівчат із дослідження, розподіл хворих за індексом маси тіла. Докладно описано методики лабораторних досліджень із наведенням нормативних показників вітаміну Д, індексу НОМА, методи математичної статистики.

**Розділ 1** власних досліджень складається з 5 підрозділів і звертає на себе увагу ретельним аналізом сімейного анамнезу, перинатального періоду, чинників середовища та спадковості в сім'ях хворих. Починається розділ 1 з літературних даних щодо експериментально чи клінічно доведеного впливу екзогенних і ендогенних чинників на стан здоров'я нащадків, підводячи до думки вірогідного впливу певних чинників на формування розладів менструальної функції в дівчат. Наведено порівняльну характеристику частоти екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат з олігоменоресю, аномальними матковими кровотечами та здорових однолітків; визначено частоту й характер цих чинників у сім'ях дівчат з наведеною патологією та різною масою тіла. Встановлено частоту

мультифакторних хвороб у родичів хворих дівчат. Доведено сімейне накопичення порушень репродуктивної, серцево-судинної та шлунково-кишкової системи, гінекологічних запальних і ендокринних хвороб, захворювань нервової системи у родичів пробандів I-III ступенів спорідненості дівчат з розладами менструальної функції. Відмічено, що найчастіше успадкування патологічних ознак здійснювалося за материнською лінією.

Вагомим результатом аналізу став алгоритм прогнозу формування розладів менструальної функції в дівчаток, що включає найбільш значущі клініко-анамнестичні та спадкові фактори. Зазначено, що точність використання запропонованих прогностичних таблиць склала 68,0 % при ОМ та 76,0 % – при АМК.

У **розділі 2** надано клінічну характеристику, оцінку фізичного й статевого розвитку дівчат-підлітків з ОМ та АМК. Визначено частоту порушень з боку фізичного розвитку, проте підкреслено, що більшість пацієток обох груп мали гармонійний фізичний розвиток. Встановлено, що в третині дівчат 10-13 років з ОМ спостерігалось випередження статевого розвитку на 2 й більше років. Достовірно частіше, у 67,3 % випадків, випередження статевого розвитку реєструвалися серед дівчат з АМК. У той же час випадки відставання статевого розвитку в дівчат 14-17 років мали місце в поодиноких випадках й однаково часто при ОМ та АМК. Автором було поставлене питання, чи впливав вік менархе на прояви порушень менструальної функції в дівчат з різною масою тіла, і визначено, що раннє менархе зареєстровано у 5,4 % і спостерігалось лише в дівчат із нормативною масою тіла. У хворих із дефіцитом маси тіла раннє менархе взагалі не реєструвалося. Визначено, що вік менархе асоціюється з певним розладом менструальної функції. Пізнє менархе (після 15 років) найчастіше зустрічалось у дівчат з ОМ незалежно від маси тіла, достовірно частіше, ніж при АМК, проте у пацієток з АМК частіше спостерігалось раннє менархе. Розділ завершує аналіз звернень дівчат до медичної допомоги, визначено високу частоту пізніх звернень за наявності розладів менструальної функції, що виводить на поверхню актуальну проблему медико-санітарного просвітництва дівчат шкільного віку та їхніх батьків.

**Розділ 3** присвячено вивченню статусу вітаміну Д у дівчат з порушеннями менструальної функції і різною масою тіла. Він складається з двох підрозділів відповідно нозологічних форм. Встановлено, що в абсолютної більшості пацієток спостерігалася його недостатність або дефіцит, незалежно від віку й маси тіла. Проаналізовано статус вітаміну Д залежно від дебюту менструальної функції та визначено, що раннє менархе та випередження статевого розвитку в дівчат з ОМ асоціювалося з достовірно нижчим рівнем вітаміну Д в крові, який був майже вдвічі нижчим, ніж у дівчат з фізіологічними параметрами початку менархе. В дівчат з АМК аналогічних взаємовідносин не спостерігалось. Звертає увагу, що навіть у дівчат з нормальною менструальною функцією визначалася нестача вітаміну Д в крові, що підтверджує думку, що саме період пубертату вимагає великої

кількості вітаміну Д, як для зростання й формування дівчат, так і для попередження виникнення розладів менструальної функції.

**Розділ 4** містить гормональні характеристики дівчат з ОМ та АМК. Дисертантом вивчено великий спектр гормональних показників, що дозволило судити про стан гіпофізарно-яєчникової системи у хворих дівчат. Визначено зв'язок між рівнем вітаміну Д і гормональним статусом дівчаток з ОМ та АМК і різною масою тіла. Доведено, що гормональне забезпечення хворих, взаємовідносини гіпофізарно-гонадних гормонів і вітаміну Д мають свої особливості у хворих з різною масою тіла та різними формами порушень менструальної функції. За допомогою математичних засобів підтверджено взаємозв'язок вітаміну Д з гіпофізарними, стероїдними гормонами і пролактином. Це дало авторові змогу впевнено зробити висновок проте, що порушення гормонального фону й статусу вітаміну Д є одним з важливих механізмів розвитку та прогресування порушень менструальної функції як за типом ОМ, так і АМК.

У **розділі 5** надано характеристику метаболічних порушень у дівчаток з ОМ та АМК з урахуванням статусу вітаміну Д та маси тіла хворих. Визначено високу частоту зсувів з боку компонентів метаболізму та нестачі вітаміну Д в крові серед дівчат із порушеннями менструального циклу. Показано асоціації між рівнем нестачі вітаміну Д і змінами показників вуглеводного та ліпідного обмінів. Побудовано факторні моделі, які характеризують тісний взаємозв'язок щодо формувань порушень ліпідного спектру з вмістом вітаміну Д у дівчат-підлітків з ОМ та АМК.

**Розділ 6** присвячено розробці прогнозу формування ускладненого перебігу ОМ та АМК у дівчат-підлітків. На підставі вивчення клінічних, анамнестичних, гормональних і метаболічних показників автором визначено ті, що стають підґрунтям розвитку інсулінорезистентності та дисліпопротеїдемії у хворих на ОМ та АМК, і розраховано їхні прогностичні коефіцієнти. Найбільш інформативні фактори увійшли до створених таблиць прогнозування інсулінорезистентності та дисліпідемії в цих дівчат. Використання цих таблиць є інструментом раннього виявлення ускладненого перебігу ОМ та АМК, і, відповідно, ранніх профілактичних заходів щодо попередження в подальшому формування метаболічного синдрому та атеросклерозу в дорослих.

**Розділ 7** присвячено обґрунтуванню диференційованих підходів до лікування розладів менструальної функції в дівчат з коморбідними порушеннями метаболізму на підставі викладених у попередніх розділах особливостей гормонального й метаболічного статусу пацієнток. Надано покрокову стратегію лікувально-профілактичних заходів із виділенням таких контингентів: групи ризику порушень менструального циклу, групи дівчат з розладами менструальної функції без та з наявністю порушень вуглеводного й ліпідного обмінів. Наведено принциповий алгоритм призначення медикаментозного лікування й немедикаментозних заходів цим хворим.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень наведено власні публікації, що висвітлюють ці дослідження.



У розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" автор чітко наводить свої наукові результати та підбиває підсумки проведеного дослідження.

Висновки та практичні рекомендації в дисертації логічно завершують проведене дослідження та аналіз результатів. Вони цілком обґрунтовані, переконливо доведені статистичними методами, сформульовані повно.

Дисертаційна робота написана літературною мовою, фактичний матеріал прекрасно ілюстрований таблицями й рисунками.

Результати дисертаційного дослідження висвітлено в 19 наукових працях, з них – 9 статей: 3 статті у наукових виданнях, що індексуються в базі SCOPUS, одна з них - англійською мовою; 4 статті у наукових фахових виданнях, які рекомендовано МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень, 2 статті у закордонних виданнях, одна з них надрукована англійською мовою; 7 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференціях і конгресах. Отримано 3 авторських свідоцтва.

За час роботи з дисертаційною працею Дружиніної А.Є. принципів зауважень не було. У процесі рецензування виникли наступні питання дискусійного характеру:

1. Як часто зустрічалися пацієнтки з порушенням обох видів обміну: і вуглеводного, і ліпідного? Чи відрізнялися вони за перебігом розладу менструальної функції?

2. Як ви вважаєте, чи потрібно включити вітамін Д до рутинного призначення в комплексі терапії дівчатам з порушеннями менструальної функції?

**Висновок.** Дисертація Дружиніної Альони Євгенівни на тему: "Гормонально-метаболичні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції" є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну задачу гінекології дитячого та підліткового віку, має наукову новизну, істотне теоретичне та практичне значення і повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

**Офційний опонент:**

доктор медичних наук, професор  
кафедри акушерства та гінекології  
Буковинського державного  
медичного університету



Андрієць О. А.

Учений секретар Буковинського  
Державного медичного університету  
доктор медичних наук, професор




Антонів А.А.