

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, доцента кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Чайківської Еліни Флавіанівни 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 «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», протокол №4 від 23.01.2023р., що створена відповідно наказу ДУ «ІПАГ 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

З кожним роком медична спільнота констатує зростання захворюваності дитячого населення нашої країни. Відмічається почастищення випадків розладів менструальної функції в дівчат-підлітків, які нерідко супроводжуються різноманітними порушеннями обміну речовин, психосоматичними розладами, що можуть розвинути на тлі хронічних захворювань або стресу. Відомо, що більшість розладів менструальної функції в пубертаті стають основою формування порушень репродуктивної сфери в молодих жінок, і це загострює проблеми в їхніх родинах і демографічні проблеми в суспільстві. Збереження соматичного, психологічного та репродуктивного здоров'я дівчини-підлітка є важливою проблемою сучасної медицини в Україні, і тому обрана дисертантом тема актуальна й дуже значуща в медико-соціальному плані.

Дисертаційна робота Дружиніної А.Є. присвячена саме проблемі збереження репродуктивної функції дівчат, визначенню складних коморбідних станів у підлітків з розладами менструального циклу і шляхам удосконалення лікування цієї категорії дітей.

Робота насичена ретельним аналізом спадковості та факторів середовища, глибокими дослідженнями гормонального й метаболичного статусу дітей, вмісту вітаміну

Д в дівчат з двома варіантами порушень менструальної функції та з різною масою тіла, що викриває досі не розв'язані питання та значно піднімає її наукову цінність.

Отже, дисертаційна робота Дружиніної А.Є., 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 сучасним актуальним дослідженням, у якій поставлено чіткі завдання та вирішено їх, що має суттєву наукову та практичну значущість.

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

Дисертаційна робота виконана в межах двох науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІОЗДП НАМН»): «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 проводилася у відділенні дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «ІОЗДП НАМН».

Наукова новизна дослідження безсумнівна та має цілу низку нових наукових результатів. Вперше вивчено статус вітаміну Д, встановлено частоту його дефіциту, взаємовідносини його з гормональним статусом дівчат з різною масою тіла та порушеннями менструальної функції за типом олігоменореї (ОМ) та аномальних маткових кровотеч (АМК).

Вперше визначено та порівняно частоту екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат з ОМ та АМК з урахуванням різної маси тіла хворих. Доведено вплив обтяженого сімейного анамнезу та накопичення мультифакторіальних захворювань в сім'ях дівчат на становлення менструальної функції в них. Визначено прогностичну значущість спадкових і середовищних

факторів, на підставі чого розроблено алгоритм прогнозу формування ОМ та АМК у дівчаток.

Вивчено частоту й характер порушень з боку вуглеводного та ліпідного обмінів у дівчат-підлітків з різним типом розладів менструальної функції. Дисертантом доведено, що порушення в вуглеводному та ліпідному обмінах асоціюються з субоптимальним зниженням або дефіцитним статусом вітаміну Д.

За допомогою математичного моделювання доведено патогенетичну роль вітаміну Д у формуванні розладів менструальної функції в дівчат-підлітків, підкреслюється, що саме певні гормональні зміни, зокрема, з боку гонадотропних гормонів, кортизолу, пролактину, та нестача вітаміну Д разом призводять до реалізації порушень менструальної функції в пубертаті за типом ОМ і АМК.

Теоретично обгрунтований новий підхід стосовно принципів лікування дівчат-підлітків з розладами менструальної функції залежно від наявності в них коморбідного стану, що включає заходи щодо попередження виникнення та корекції наявних метаболічних порушень і дефіциту вітаміну Д.

Дружиніною А.Є. разом із науковим керівником отримано 3 авторських свідоцтва, що підтверджують новизну отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження

Результатами даної дисертаційної роботи є розроблені дисертантом прогностичні таблиці й алгоритми, використання яких дозволить ще на первинній ланці медичної допомоги виявляти високий ризик порушень менструальної функції та передбачити ускладнений (порушеннями обміну речовин) їх перебіг, що має суттєве практичне значення. Важливим висновком є доцільність комплексного лікування разом із своєчасним консультуванням лікарями-фахівцями, що сприятиме своєчасному виявленню коморбідних станів, а також підкреслена в рекомендаціях сан-просвіт робота з дівчатами-підлітками та їхніми батьками. Істотне значення має розроблена стратегія диференційованого підходу до профілактичних і лікувальних заходів дівчат-підлітків з порушеннями пубертату, впровадження якої дозволить підвищити ефективність лікування.

Результати роботи у вигляді авторських свідоцтв впроваджено у клініці ДУ «ІОЗДП НАМН», КНП «Міська клінічна дитяча поліклініка № 23» Харківської міської ради, КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 24» Харківської міської ради, КНП "Дитячої клінічної лікарні Святої Зінаїди" Сумської міської ради, у Медичному центрі «МЕДСОЮЗ» м. Суми, включено в освітню роботу кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї та кафедри педіатрії Сумського державного університету (Сум ДУ).

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

До наукового дослідження, із дотриманням чинних законів і вимог біоетики та деонтології, було залучено 198 дівчат-підлітків 11-18 років з порушеннями менструальної функції. З них у 88 діагностовано олігоменорею, у 110 – аномальні маткові кровотечі. Кількість досліджень достатня для статистичної обробки результатів, проведення порівняльного аналізу, використання відомих методів описової статистики, проведення кореляційного, регресійного та факторного аналізів, отримання достовірних результатів і обґрунтування висновків.

– Методи клінічного та лабораторного дослідження, що використані, сучасні й адекватні поставленим завданням.

Використовувалися відомі методи математичної статистики за допомогою прикладних комп'ютерних програм "Microsoft Excel", "Statgraphics Plus 5.0", "SPSS Statistiks 17.0". Оцінка відмінностей між показниками визначалася за допомогою критеріїв Стюдента, Уїлкоксона-Манна-Уїтні, Фішера, χ^2 . До уваги приймався класичний рівень значущості 95% для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп. За допомогою неоднорідної послідовної процедури А. Вальда визначено прогностичну значущість щодо порушень менструальної функції в дівчат низки факторів. На підставі регресійного та факторного методів аналізу розроблено моделі взаємозв'язку вітаміну Д з гормонально-метаболічними змінами в дівчат з ОМ та АМК та моделі ускладненого перебігу (за наявності інсулінорезистентності та дисліпідемії). Використані методи аналізу підкреслюють наукові ствердження дисертанта та доводять повну обґрунтованість висновків у роботі.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації в дисертаційній роботі Дружиніної А.Є. повністю обґрунтовані й статистично доведені.

Структура і зміст дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Дружиніної А.Є. має традиційний план будови і відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня PhD - доктора філософії.

Дисертаційна робота має 222 сторінки друкованого тексту та включає такі складові: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали і методи дослідження», 7 розділів власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки. Робота ілюстрована 48 таблицями та 22 рисунками. До переліку використаних джерел увійшли 177 публікацій, серед них 52 - кирилицею, 125 - латиницею.

Анотація роботи містить загальну інформацію щодо актуальності обраної теми, основних результатів дослідження, їхню новизну й практичне значення.

У **вступі** обґрунтовано обраний напрямок дослідження, наведено мету і завдання, показаний зв'язок роботи з науковими програмами, підкреслена новизна, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта. Представлено дані про апробацію результатів дослідження, кількість публікацій і авторських свідоцтв.

Розділ «Огляд літератури» містить інформацію стосовно стану проблеми, що вивчалася дисертантом, в світі та Україні. Підкреслено проблему нестачі вітаміну Д для різних категорій хворих, показано, що саме дефіцит вітаміну Д асоціюється з важкими хронічними та онкологічними хворобами, погіршує прогноз і захворювань ендокринної та гінекологічної систем у жінок. Доводиться думка, що вітамін-гормон Д, маючи різноманітні властивості, може здійснювати значні впливи на гормонально-метаболічний стан дівчат з розладами менструальної функції, а дефіцит його може обтяжувати перебіг цих порушень, однак подібних досліджень дотепер не було. Огляд літератури підтверджує новизну й актуальність проведеного Дружиніною А.Є. дослідження.

У **розділі «Матеріали і методи дослідження»** наведено характеристику дівчат-підлітків, яких долучили до дослідження, і всі методи, що було використано в роботі. Позитивним є визначення критеріїв включення та

виключення дівчат із дослідження. Проведено розподіл хворих за індексом маси тіла. Показано всі методики лабораторних досліджень, які використано для визначення всієї низки гормональних, метаболічних показників і вітаміну Д. Методики сучасні, тому результати дослідження можна співставляти й порівнювати з результатами інших дослідників.

Розділ 1 власних досліджень складається з 5 підрозділів і включає результати проведеного генеалогічного аналізу. Надано докладну характеристику показників клініко-анамнестичних даних, особливостей перебігу вагітності у матерів, різноманітних чинників середовища та факторів спадковості в сім'ях хворих. Визначено частоту екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат з ОМ та АМК порівняно зі здоровими однолітками; проаналізовано також структуру цих чинників залежно від маси тіла. Встановлено високу частоту мультифакторіальних хвороб у родичів хворих дівчат переважно 1 ступеня спорідненості. Виділено чинники, що мають найвагомішу прогностичну значущість, на підставі чого створено алгоритм прогнозу формування розладів менструальної функції в дівчаток, який має 68,0 % ефективності використання при ОМ та 76,0 % - при АМК.

Розділ 2 містить клінічну характеристику дівчат-підлітків з ОМ та АМК, показників їхнього фізичного та статевого розвитку, аналіз віку початку менархе, дебюту АМК та періоду від перших проявів патології до звернення до лікаря. Встановлено та порівняно частоту низької маси тіла, випадків випередження та відставання статевого розвитку в дівчат з розладами менструальної функції. Зазначено, що достовірно частіше випередження статевого розвитку реєструвалися серед дівчат з АМК, а раннє менархе не спостерігалось в дівчат з дефіцитом маси тіла. На відміну від них, випадки пізнього, після 15 років, менархе зареєстровано переважно у дівчат з ОМ. Звертаючи увагу на частоту пізніх звернень до лікаря в разі появи розладів менструальної функції, автор наголошує на необхідності створення просвітницьких програм стосовно особливостей перебігу пубертату для дівчаток, їхніх батьків, а також працівників закладів охорони здоров'я та освіти.

Розділ 3 має два підрозділи, у яких охарактеризовано рівні забезпеченості вітаміном Д у дівчат з ОМ та АМК в залежності від індексу маси тіла. Визначено, що у всіх групах хворих спостерігалися ненормативні рівні вітаміну Д в крові, і

це дозволило констатувати, що його недостатність і дефіцит не залежали від віку дівчини та її маси тіла і були притаманні навіть дівчатам з нормальною менструальною функцією. Разом із тим достовірно нижчі рівні вітаміну Д реєструвалися в хворих з ОМ, які мали раннє менархе та випередження статевого розвитку, чого не спостерігалось в дівчат з АМК. Отримані результати дозволили авторів стверджувати, що саме у період пубертату оптимально велика кількість вітаміну Д необхідна дівчатам не тільки для забезпечення фізичного розвитку, але і для формування нормального менструального циклу.

Розділ 4 також складається з двох підрозділів, у яких надано характеристику стану гіпофізарно-яєчникової системи у хворих з ОМ та АМК. Наведено середні значення та стандартні відхилення гонадотропних і стероїдних гормонів у пацієток з ОМ та АМК в залежності від віку, маси тіла та менструального віку. Встановлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну Д і гормональним статусом підлітків, який підкріплено математичними засобами, що дозволило авторів окреслити важливу роль нестачі вітаміну Д разом з гормональним дисбалансом у патогенезі розвитку різних порушень менструальної функції в підлітків. Визначено, що у дівчат з ОМ і нормальною масою тіла варіабельність рівня вітаміну Д визначають кортизол і пролактин, а при зниженому індексу маси тіла (ІМТ) - ФСГ, Е2 та К. При АМК в дівчат з нормативними параметрами ІМТ вітамін Д асоційований з пролактином та естрадіолом, а в хворих з дефіцитом маси тіла - з ФСГ та ЛГ.

За допомогою системного аналізу автором доводиться, що вітамін Д вносить істотний внесок у формування ОМ та АМК в підлітковому віці.

Розділ 5 має два підрозділи і присвячений особливостям метаболізму у дівчаток-підлітків з ОМ та АМК. Показано середні значення інсуліну крові з індексом НОМА, показників ліпідного спектру крові, виявлено високу частоту відхилень показників вуглеводного та ліпідного обмінів у дівчат з порушеннями менструальної функції. Проаналізовано відмінності їх з урахуванням маси тіла пацієток і рівнем нестачі вітаміну Д за ОМ та АМК. Особливий інтерес становлять наведені факторні моделі, що відображають патогенетичний взаємозв'язок формувань порушень ліпідного спектру з вмістом вітаміну Д у дівчат-підлітків з ОМ та АМК. В дослідженні доведено, що всі порушення в вуглеводному та ліпідному спектрах крові при порушеннях менструального

циклу при обох патологіях супроводжуються, як правило, недостатністю, або дефіцитним статусом вітаміну Д.

Розділ 6 також має два підрозділи і описує розробку прогнозу формування ускладненого перебігу ОМ та АМК у даних груп пацієток. Під час вивчення клініки, анамнезу, гормонального профілю, метаболічних показників автором було визначено ті, що призводять до розвитку метаболічних порушень на тлі ОМ та АМК. Найбільш інформативні фактори увійшли до таблиць прогнозування інсулінорезистентності та дисліпідемії в цих пацієток. Рекомендовано використання прогностичних таблиць для раннього виявлення несприятливого за розвитком ускладнень перебігу ОМ та АМК, впровадження яких, відповідно, удосконалить профілактику формування метаболічного синдрому в подальшому.

У розділі 7 переконливо обґрунтовано необхідність особливої стратегії в лікуванні дівчат з ОМ та АМК, оскільки велика частка з них мають, крім гормональних порушень, ще й порушення вуглеводного, ліпідного обміну і дефіцит вітаміну Д в крові. Розроблено диференційований підхід до лікування дівчат з ОМ та АМК, за яким визначено певний обсяг дій в разі розвитку патології менструальної функції та в разі поєднання розладу менструальної функції з інсулінорезистентністю або дисліпідемією, а також за контролю вмісту вітаміну Д. І цей розділ можна порівняти з заключним акордом, що визначає та підкреслює практичну значущість даного глибокого дослідження.

Кожен з розділів власних досліджень завершується бібліографією власних публікацій, у яких викладено результати роботи.

У заключному розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" автором стисло наведено вагоміші наукові результати: основні відмінності між такими порушеннями менструальної функції, як ОМ та АМК, між статусом вітаміну Д й показниками гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи у дівчат з ОМ та АМК і різною масою тіла. Підкреслено системний характер взаємовідносин вітаміну Д і гонадотропних та стероїдних гормонів при АМК, та системний характер взаємовідносин вітаміну Д з метаболічними порушеннями при обох нозологічних формах.

Висновки та практичні рекомендації. У роботі 7 висновків і 7 пунктів практичних рекомендацій. Висновки логічні, послідовні відповідно розділів власних досліджень,

обґрунтовані та доведені математичними методами. Практичні рекомендації викладено чітко, вони можуть бути реально впроваджені в роботу як лікарів первинної ланки, так і фахівців - гінекологів, ендокринологів, педіатрів.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, добре ілюстрована 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 конференцій і конгресах. Отримано 3 авторських свідоцтва.

За презентацію результатів дослідження й усну доповідь Дружиніна А.Є. отримала диплом «За найкращу наукову доповідь» на Всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI сторіччя» (Лиман, 2021).

Під час рецензування дисертаційної роботи Дружиніної А.Є. принципів зауважень не було. Разом із тим, виникли наступні питання дискусійного характеру:

1. Які репродуктивні порушення найчастіше реєструвалися в сім'ях дівчаток-підлітків з ОМ та АМК ?

2. Підвищення фізичної активності сьогодні є одним з вагоміших інструментів профілактики метаболічного синдрому, ожиріння та серцево-судинних захворювань. Проте відомо, що часто саме у спортсменок спостерігаються розлади з боку репродуктивної системи, фізичні навантаження призводять до значних дисгормональних змін. Чи аналізували Ви фізичну активність пацієнток? Чи потрібно рекомендувати підвищувати рухову активність дівчатам з розладами менструальної функції та порушеннями вуглеводного й ліпідного обміну?

Висновок. Дисертація Дружиніної Альони Євгенівни на тему: "Гормонально-метаболічні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції" є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якій вирішується актуальна проблема гінекології дитячого й підліткового віку, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення та 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.

Офіційний опонент:

**доцент кафедри акушерства, гінекології
та перинатології факультету
післядипломної освіти
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
доктор
Чайківська Е.Ф.**

медичних

наук

**Учений секретар Львівського
Національного медичного
Університету ім. Данила Галицького
к.філол.н.,
Ягело С.П.**



доц.