ВІДГУК офіційного опонента
доктора медичних наук, професора Семенюк Людмили Миколаївни
на дисертацію Ковалишин Орисі Анатоліївни
«Репродуктивне здоров'я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді», подану
до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

При оцінці актуальності обраного наукового напрямку необхідно зазначити на той момент, що в структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку патологія пубертатного періоду займає головне місце протягом останнього десятиліття. Багато вітчизняних і зарубіжних дослідників займаються даною проблемою, проте робіт, присвячених її комплексному і поетапному рішенню, практично немає. Більшість наукових досліджень присвячено вивченню тактики лікування окремих варіантів патології пубертатного періоду (запальні процеси, порушення менструального циклу). Разом з тим, необхідність дослідження саме репродуктивного здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, не викликає сумнівів, особливо в тому плані, що останні методичні рекомендації МОЗ України щодо профілактики і лікування цих порушень були видані більш ніж десять років тому і не відповідають сучасним вимогам. Крім того, тактика ведення вагітності у жінок з патологією пубертатного періоду вивчена недостатньо, особливо функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Усе це свідчить про актуальність представленої докторської дисертації.

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

На мій погляд, автор вдало сформулювала мету дослідження, а серед поставлених завдань можна виділити найбільш важливі: визначено частоту і чинники риски первинної олігоменореї, пізнього віку менархе і пубертатних

кровотеч у сучасних дівчаток-підлітків; з'ясовано особливості гормонального статусу і взаємозв'язок гормонів яєчника з рівнем інтерлейкінів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; встановлено особливості гемодинаміки яєчників і матки, стан ангіогенних чинників зростання у жінок, що мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді; показано здібність ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами.

Це дозволяє вирішувати проблему цілком з використанням нових моментів диагностики, профілактики та тактики ведення жінок із патологією пубертатного періоду в анамнезі та вагітних жінок цієї групи.

Наукова новизна роботи безперечна. Серед основних моментів наукової новизни можна зазначити, що вперше на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних і інструментальних досліджень вивчено стан репродуктивного здоров'я, особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. У жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза; у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі – зниження прогестерону, з пізнім віком менархе – зниження естрадіолу у фолікулінову фазу менструального циклу. Вперше встановлено, що в патогенезі недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі має значення порушення в системі ангіогенезу по зниженню експресії рецепторів судинно-ендотеліального фактору зростання і ангіогенного коефіцієнта, зниження кровотоку в яєчниковій артерії і в артерії строми яєчника на стороні преовуляторного фолікула. Кореляційна залежність між показниками IL-4 та IL-8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фолікулогенезу в яєчнику і формування жовтого тіла. Оваріальний резерв у жінок з порушенням менструальної функції в пубертатному періоді збережений. Вперше встановлено, що в патогенезі зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в пубертатному періоді є зниження концентрації прогестерону в стадію розквіту жовтого тіла і недостатня товщина ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пізнім віком менархе – зниження естрадіолу в преовуляторний період і

зменшення товщини ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пубертатними кровотечами – посилення ангіогенезу в ендометрії за рахунок збільшення експресії судинно-ендотеліального фактору зростання і зниження кровотоку в базальних артеріях матки.

Розглядаючи питання практичного значення докторської дисертації Ковалишин Орисі Анатоліївни «Репродуктивне здоров’я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді», необхідно підкреслити, що авторкою представлено нові дані про стан репродуктивного здоров'я у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, визначені шляхи його поліпшення, що має значення у вирішенні проблеми збільшення народжуваності. Побудовано алгоритми прогностичних моделей, які дозволяють виділити групи ризику жінок щодо порушень репродуктивної функції і розвитку акушерських ускладнень, своєчасно провести комплекс лікувально-профілактичних заходів, що має значення в поліпшенні перинатальних результатів.

Аналізуючи основні особливості побудови дисертації, можна відмітити використання класичного принципу, згідно з яким робота містить усі необхідні розділи. Варто виділити етапність проведення дослідження і взаємозв'язок усіх розділів дисертаційної роботи – починаючи з клініко-ехографічного аналізу патології пубертатного періоду до етапу ведення вагітності та розродження цих пацієнток.

Використовуючи сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури авторка представила гарний огляд літератури за проблемою репродуктивне здоров’я жінок із патологією пубертатного періоду в анамнезі, при цьому вона наводить дані світової статистики, які свідчать про виключну важливість проблеми, що вивчається. Також дуже детально висвітлені питання частоти, структури, діагностики та лікування пацієнток з порушеннями менструальної функції на сучасному етапі. Позитивним моментом є широке використання останніх даних пленумів та з'їздів Асоціації акушерів-гінекологів України. Перший розділ добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений. Висновок по даному розділу переконливо свідчить про необхідність підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дівчат та жінок

із патологією пубертатного періоду в анамнезі в аспекті зниження частоти гінекологічної захворюваності та перинатальної патології.

При викладенні авторкою основних методів дослідження необхідно відмітити широкий спектр використаних інструментальних та лабораторних методів дослідження. Авторка дає чітке обґрунтування необхідності використання саме цих методів і показників. Методики описані достатньо змістовно та інформативно. Крім того, в цьому розділі Ковалишин О.А. змістовно зупинилась на розробленому удосконаленому алгоритмі зниження частоти гінекологічної захворюваності та перинатальної патології. Методики описані достатньо повно і обґрунтовано.

Мені сподобався представлений клініко-ехографічний аналіз перинатальної патології у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Отримані результати є дуже важливими, інформативними, широко дискутувались на останньому пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України. Авторці вдалось показати роль патології пубертатного періоду в генезі перинатальної патології. Це дуже важливі моменти, яки необхідно широко обговорити на всіх рівнях практичної охорони здоров’я, а також у наукових колективах країни. У цьому розділі авторці вдалося довести необхідність підвищення ефективності саме профілактики перинатальної патології шляхом своєчасної діагностики та корекції плацентарної дисфункції на сучасному етапі.

Серед отриманих авторкою результатів можна виділити наступне: частота порушень менструальної функції у сучасних дівчат-підлітків збільшується і складає до 5 000 на 100 000 жіночого населення відповідного віку. У дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами достовірно частіше, ніж у дівчат-підлітків з правильним ритмом менструацій, виявлені ускладнення вагітності в матері (63,3%), асфіксія (23,3%), інфекційні хвороби (33,3%), дифузний (ендемічний) зоб, пов’язаний з йодною недостатністю (6,7%) і невротичні розлади, пов'язані зі стресом (13,3%). У жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза. Концентрація естрадіолу у жінок з пізнім віком менархе в ранню фолікулінову фазу в 1,5 разу нижче, прогестерону у жінок з первинною олігоменореєю в стадію розквіту жовтого тіла – в 1,7 разу

нижче, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді. Концентрація інтерлейкінів не має достовірних відмінностей у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді і з правильним ритмом менструацій, кореляційна залежність між показниками IL-4, IL-8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фолікулогенезу і формування жовтого тіла. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі швидкості кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом низькі, індекси судинного опору в базальних артеріях матки високі. У жінок з пізнім віком менархе в пізній стадії фази проліферації ендометрія кровотік в артеріях матки посилений, в середню стадію фази секреції – знижується. У жінок з пубертатними кровотечами значення індекс резистентності в базальних артеріях матки в середній стадії фази секреції високий. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі висока експресія рецептору судинно-ендотеліального фактору зростання, з пубертатними кровотечами – висока експресія судинно-ендотеліального фактору зростання. Зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі зумовлено достовірно низькою концентрацією прогестерону і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пізнім віком менархе низькою концентрацією естрадіолу в преовуляторний період і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пубертатними кровотечами успішна імплантація бластоцисти зумовлена посиленням ангіогенезу за рахунок збільшення експресії судинно-ендотеліального фактору зростання в 1,5 разу і ангіогенного коефіцієнта.

Резюмуючи результати власних досліджень можна відмітити, що всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні і лікувально-профілактичні методики дозволяють підвищити їх ефективність у жінок з патологією пубертатного періоду.

Матеріали дисертації цілком відображені в 25 опублікованих роботах, з яких 21 стаття у часописах і збірниках, рекомендованих МОН України, 3 статті у виданнях Scopus та 4 тези науково-практичних конференцій за фахом.

Основні результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі як в медичних університетах, так в

інститутах і академіях післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку.

Зауважень принципового характеру в мене немає. Серед незначних недоліків можна виділити:

- відсутність кореляції ендокринологічних та функціональних досліджень;
- розроблені методи діагностики не оформлені в кінцеву запатентовану комп′ютерну програму для практичної охорони здоров'я;
- в комплексі лікувальних заходів не відмічена роль психологічної корекції.

Для дискусії вважаю за необхідне задати декілька запитань:

1) Які відмінності клініки різних форм патології пубертатного періоду?
2) На якому рівні можливо використовувати гормональну корекцію у дівчат із патологією пубертатного періоду?
3) Які нові організаційні заходи Ви можете рекомендувати по підвищенню ефективності профілактики перинатальної патології у жінок з патологією пубертатного періоду в анамнезі?

Висновок

Дисертація Ковалишин Орисі Анатоліївни «Репродуктивне здоров’я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді», виконана при науковому консультуванні чл.-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Вдовиченка Ю.П., є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології та акушерства щодо підвищення ефективності діагностики і лікування порушень менструальної функції в пубертатному періоді, а також зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології в цих жінок на основі удосконалення і впровадження алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Авторці вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності діагностики та профілактики порушень менструальної функції та перинатальних ускладнень у жінок з патологією пубертатного періоду в анамнезі.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент
завідувач відділу репродуктивної медицини
та хірургії Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук професор Л. М. Семенюк

ПІДПИС
ЗАСВІДЧУЮ
Старший інспектор
з кадрів

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 03.03.2023

Вчений секретар
доктор медичних наук професор О. О. Галушко