

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

ГНАТКО ОЛЕНИ ПЕТРІВНИ

на дисертаційну роботу

Гнатенко Ольги Володимирівни

**«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПІДЛІТКІВ І
МОЛОДИХ ЖІНОК З КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ»,**

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми

Проблема відновлення генофонду, подальшого всебічного вивчення патології жіночої репродуктивної системи, особливо у підлітків та жінок молодого репродуктивного віку, сьогодні, коли демографічна ситуація в Україні погіршується, є однією з найважливіших в сучасній медичній галузі. Гінекологічні захворювання у молодих жінок і підлітків, які є майбутнім репродуктивним потенціалом країни, потребують всебічного високопрофесійного раннього діагностування і лікування, задля збереження репродуктивної функції цього контингенту.

В гінекології актуальною проблемою, як і раніше, залишаються кістозні утворення в яєчниках. Частота даної патології зросла за останні 10 років з 6-11% до 19-25% серед інших пухлин жіночих статевих органів і не має тенденції до зменшення.

Сучасними дослідженнями показано, що порушення репродуктивного здоров'я жінок, які можуть маніфестувати у безпліддя, починаються вже з періоду становлення жіночої статеві системи – у пубертаті, коли формуються гіпоталамо-гіпофізарно-гонадні взаємовідносини. Встановлено, що у дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку за останні роки значно підвищилась частота гінекологічної патології, особливо, - пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників. Залишаються дискусійними питання як ранньої діагностики, особливо щодо виключення злоякісної природи новоутворень, так і своєчасного адекватного лікування таких хворих. Особливої уваги потребує характер консервативної та оперативної тактики, реабілітації та прогнозування подальшої репродуктивної функції, особливо в підлітковому та молодому репродуктивному віці.

Важливим сьогодні є той факт, що у дівчат-підлітків і молодих жінок з високою частотою реєструються екстрагенітальні хвороби, а якість їх життя погіршується за рахунок вельми несприятливого преморбідного тла. Виходячи з цих особливостей, рання діагностика і патогенетично обумовлене лікування хворих на кісти яєчників у підлітковому і молодому репродуктивному віці при наявності екстрагенітальної патології, потребують подальшого поглибленого вивчення і вдосконалення для надання комплексної адекватної допомоги цьому контингенту.

Таким чином, незважаючи на наявність робіт, присвячених діагностиці та лікуванню пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників, обумовлених великою увагою до цієї проблеми у зв'язку із значною частотою захворювання, і до теперішнього часу залишаються до кінця не з'ясованими патогенетичні механізми його формування, потребують удосконалення методологічні підходи до ведення цих пацієнток, щодо нормалізації їх гінекологічного здоров'я. Все вищевикладене і зумовило актуальність даного дослідження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації, їх вірогідність.**

Робота виконана на високому методологічному рівні. Отримані автором нові наукові дані дозволили проаналізувати структуру та клінічні прояви функціонування жіночої статеві системи у підлітків і молодих жінок при наявності кіст яєчників з урахуванням характеру екстрагенітальної патології, віку і особливостей преморбідного тла, визначити патофізіологічні особливості періоду статевого дозрівання; дослідити функціональний стан ендотелію та його зв'язок з деяким показниками імунологічного стану організму; визначити особливості біоценозу генітального тракту та рівень цитокінів для встановлення ролі інфекційного процесу в розвитку первинних та рецидивуючих кіст, встановити особливості ендокринного стану жіночої статеві системи, науково обґрунтувати, розробити і впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи своєчасної діагностики та лікування кіст яєчників у підлітків і молодих жінок з урахуванням їх соматичного стану. Дисертант чітко сформулювала та обґрунтувала завдання роботи із урахуванням невирішених питань у відповідності до поставленої мети, а в наступному повністю їх вирішила. Мета дослідження полягає в оптимізації діагностики і лікування дівчат-підлітків і жінок молодого репродуктивного віку з кістами яєчників на тлі екстрагенітальної патології та розробка реабілітаційного алгоритму для запобігання порушень менструальної і репродуктивної функції у цього контингенту хворих.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації є достатнім, оскільки робота виконана на підставі комплексного обстеження гінекологічних хворих за допомогою сучасних методів дослідження. Достовірність наукових результатів, отриманих автором, не викликає сумніву, оскільки обстежена достатня кількість пацієнток - 120 дівчат і молодих жінок 14-35 років, які знаходилися на лікуванні з приводу кіст яєчників. Контрольну групу склали 50 гінекологічно

здорових однолітків (30 дівчат та 20 жінок відповідного віку) Кількість обстежених дозволила здобувачу провести заплановане дослідження і зробити статистичну обробку матеріалу, яка проводилася за допомогою високоінформативних програм медичної статистики із застосуванням множинного кореляційного та дискримінантного аналізу. Методи і методики застосовані у відповідності до завдань дослідження. Доведено, що наявність новоутворень яєчників призводить до серйозних патологічних змін в імунологічному та ендокринному стані організму, супроводжується наявністю ендотеліальної дисфункції, порушенням характеру менструальної функції і, таким чином, ускладнює не тільки перебіг пубертатного періоду, а й призводить до підвищення ризику ускладнень процесу нормальної реалізації репродуктивного потенціалу в молодому репродуктивному віці.

В роботі дана комплексна доплерометрична характеристика гемодинамічних порушень органів малого тазу при наявності кіст яєчників. Встановлені кореляційні зв'язки між доплерографічними та гормональними і імунологічними показниками. Розроблені алгоритми диференціальної діагностики та лікування з урахуванням цитокинової, гормональної та ендотеліальної ланок патогенезу при наявності пухлин та пухлино подібних утворень яєчників та системного прогнозу виникнення рецидивів патології і порушень менструальної функції у хворих з ретенційними утвореннями гонад, з урахуванням особливостей соматичного фону.

Методики обстеження цілком адекватні меті і завданням роботи, відповідають сучасному рівню розвитку медичної науки, вимогам доказової медицини, що дало змогу зробити науково аргументовані висновки і практичні рекомендації, які мають наукову новизну і практичне значення та повністю відповідають поставленим у роботі завданням.

Практичні рекомендації впроваджені у лікувальну роботу широкого кола закладів акушерсько-гінекологічного та педіатричного профілю Харківського регіону та України, у гінекологічних відділеннях закладів практичної охорони здоров'я міст Харкова, Тернополя, Запоріжжя.

Дисертантом самостійно, або при безпосередній участі здійснені усі клініко-лабораторні дослідження, проведений аналіз отриманих результатів, обґрунтовані висновки роботи, впроваджені практичні рекомендації у клінічну практику, що характеризує автора не лише як дослідника, а і як висококваліфікованого клініциста.

Дисертацію виконано у відповідності до планів науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету МОЗ України: "Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди" (номер держреєстрації 0113 V 002537).

Наукова новизна отриманих результатів

На основі вивчення клініко-патогенетичних властивостей етіопатогенетичних і морфологічних варіантів кіст яєчників на тлі екстрагенітальної патології, визначені особливості порушень пубертатогенезу та функціонування репродуктивної системи жіночого організму з подальшим проведенням їх комплексного консервативного та оперативного лікування.

Уточнені наукові дані про клінічний перебіг і особливості преморбідного тла, порушень менструальної функції, імунологічних та ендотеліальних зсувів і оваріального резерву, змін гормонального фону у хворих з кістами яєчників з урахуванням віку і особливостей соматичної патології. Встановлено, що у 83% підлітків і у 65% жінок з кістами яєчників достовірно частіше, ніж у контролі виявлені екстрагенітальні захворювання. Дістало подальший розвиток формування сукупності клінічних, ехосонографічних, доплерометричних, патоморфологічних критеріїв, показників онкомаркерів у комплексному діагностуванні характеру яєчникових утворень, виключенні онкологічного процесу, прогнозуванні рецидиву захворювання.

Доведено зв'язок формування ретенційних кіст яєчників з патологічним перебігом пубертату (у 71,7% підлітків) і порушеннями функціонування репродуктивної системи у жінок на фоні імунологічних зсувів (підвищення рівнів прозапальних цитокінів у 64,7% дівчат і у 78,9% жінок) та зниженні оваріального резерву у 46,6% жінок. Встановлено формування ендотеліальної дисфункції у хворих з кістами яєчників і екстрагенітальною патологією, визначено тісний позитивний кореляційний зв'язок ендотеліну-1 з цитокінами (IL-1 β , - $r=0,64$; ФНП- α , - $r=0,52$) і гормонами. Розширені наукові поняття про порушення гонадотропної функції гіпофіза, гормональної функції яєчників в організмі хворих на кісти яєчників. Доведено дисбаланс гонадотропнів (у 59,6% пацієнток), яєчникових гормонів, підвищення рівня кортизолу (у 59% підлітків). Визначено рівень лептину, який у пацієнток з функціональними та ендометріюїдними кістами яєчників тісно корелює з індексом маси тіла, естрадіолом ($r=0,75$) та кортизолом ($r=0,68$).

Розроблено комплекс лікувальних заходів, щодо підвищення ефективності консервативного та оперативного лікування, запобігання виникнення ускладнень та рецидивування яєчникових утворень, в залежності від характеру супутніх соматичних захворювань. На основі проведеного математичного аналізу розроблено алгоритм прогнозу виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників, комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів, які забезпечують зниження частоти виникнення патологічних змін з боку жіночої репродуктивної системи у дівчат та молодих жінок при наявності кіст яєчників.

Практичне значення одержаних результатів

На основі проведених досліджень визначені клінічні прояви та деякі патогенетичні механізми виникнення кіст яєчників у підлітків та молодих жінок, на підставі чого розроблені підходи до підвищення ефективності тактики ведення пацієнток з кістами яєчників задля зменшення

репродуктивних втрат у майбутньому. В роботі запропоновані заходи, що сприятимуть ранньому діагностуванню кіст яєчників та запобіганню їх рецидивування. Комплексний аналіз клінічного перебігу захворювання в залежності від особливостей імунологічного та гормонального статусу дозволяє широко застосувати в клінічній практиці розроблені в роботі ефективні лікувально-профілактичні заходи, що буде сприяти збереженню репродуктивної функції у цього контингенту. Отримані дані дозволили сформулювати групи підвищеного ризику з порушень репродуктивної функції, рецидивування ретенційних утворень яєчників, вдосконалити ранню діагностику і розробити комплексну патогенетичну терапію у обстеженого контингенту. Запропонований автором спосіб вибору лікувальної тактики кіст яєчників (Патент України на корисну модель № 114692u, 10.03.2017, Бюл. 5) є ефективним, і може застосовуватися в умовах лікарень практичної охорони здоров'я.

Оцінка змісту дисертації

Робота побудована за типовим планом, викладена на 167 сторінках друкованого тексту, містить 160 літературних джерел (викладених на 17 сторінках), ілюстрована 13 таблицями і 24 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури (із 2-х підрозділів), 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій.

У вступі представлені актуальність дослідження, вказані невирішені питання проблеми пухлин та пухлино подібних утворень яєчників у підлітків і молодих жінок, що стало підґрунтям необхідності проведення дисертаційної роботи.

Розділ 1. (Огляд літератури). Розділ складається з двох підрозділів і присвячений аналізу сучасної науково-дослідницької літератури про кісти яєчників та методах їх діагностики і терапії.

У розділі досить повно відображені сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування патологічних утворень гонад жіночої статеві системи. Досить ретельно висвітлені клінічні прояви патології при різних видах утворень яєчників, діагностика, диференціально-діагностичні сучасні заходи і особливості лікувальних підходів до консервативного і оперативного видів лікування, в залежності від характеру новоутворень. В цілому, огляд написаний літературною мовою і читається з великим інтересом.

Розділ 2 (Матеріали та методи дослідження). У розділі представлена вікова та групова характеристика обстежених хворих, вказано, що основну групу склали 120 хворих з кістами яєчників, у контрольну групу увійшли 50 гінекологічно здорових однолітків (30 дівчат та 20 жінок відповідного віку). У розділі ретельно викладені методи та методики обстеження досліджуваного контингенту, які є сучасними і такими, що забезпечили отримання вірогідних результатів.

У розділі 3 представлені дані про клінічні особливості як перебігу пубертату у підлітків з кістами яєчників, так і характер репродуктивної функції у жінок молодого репродуктивного віку; проаналізовано характер менструальної функції, проведений детальний аналіз клініко-анамнестичних показників, оцінка преморбідного тла, характеру екстрагенітальної патології. Клінічна частина роботи містила вивчення анамнестичних даних, загально клінічних, гінекологічних та інструментальних методів дослідження. Комплексне клініко-лабораторне і інструментальне обстеження включало глибоке вивчення анамнезу (соматичне, гінекологічне здоров'я, перебіг вагітності, пологів у матері, спадковість, гінекологічний анамнез). Аналізувались умови побуту, вік та обставини статевого дебюту, соціально-психологічний та преморбідний фон. Оцінювався фізичний, статевий розвиток, визначався індекс маси тіла і характер менструальної функції, проводилась морфометрія. Звертає на себе увагу висвітлена в розділі детальна характеристика соматичного фону у обстежених хворих. Автором

встановлено, що частота екстрагенітальної патології у хворих з кістами яєчників достовірно перевищувала аналогічний показник в контрольній групі: у підлітків 83% проти 23%, у жінок - 65% проти 18%, - відповідно ($p < 0,05$). У підлітків частіше виявлялась неврологічна патологія (35%), хронічний тонзиліт (30%). У дорослих жінок - захворювання сечовидільної (40%), гепато-біліарної систем та органів травлення (31,6%). В розділі проаналізовано результати ультразвукового обстеження з використанням кольорового доплерівського картування, приведені кореляційні зв'язки між доплерографічними, імунологічними та гормональними показниками, оцінені дані променевих методів обстеження хворих, даних онкомаркерів, в залежності від характеру кіст і віку пацієнток.

У розділі 4 викладено матеріал, що характеризує ендокринну функцію організму хворих на кісти яєчників. Проведено ретельне дослідження гормонального профілю з оцінкою гонадотропної функції гіпофізу, визначенням рівнів стероїдних гормонів, що характеризують функціональний стан яєчників та надниркових залоз у пацієнток з кістами яєчників в залежності від віку та характеру їх структури. Представлені дані вивчення лептину і антимюлерового гормону, який характеризує яєчниковий резерв. Останнє важливо при наявності пухлин яєчника для вибору подальшої тактики лікування в залежності від структури утворення, віку та характеру екстрагенітальної патології, особливо у пацієнток з ретенційними кістами.

У 5 розділі представлено аналіз ролі запального процесу у формуванні кіст яєчників у підлітків та жінок молодого репродуктивного віку з інтерпретацією результатів клініко-мікробіологічного обстеження біоценозу піхви у хворих з кістами яєчників поряд з підвищенням ряду прозапальних цитокінів і наявністю ендотеліальної дисфункції у пацієнток з кістами яєчників. Наведені особливості морфологічної структури кіст яєчників у підлітків і жінок молодого репродуктивного віку, встановлені достовірні розбіжності щодо частоти ретенційних утворень в залежності від віку

хворих.

Розділ 6 присвячений розробці і застосуванню комплексної терапії у хворих з кістами яєчників та корекції порушень функціонування статеві системи в пубертаті і в молодому репродуктивному віці, що виникли внаслідок цієї патології у пацієнок з екстрагенітальними захворюваннями. Ретельно представлені підходи до вибору характеру консервативного та оперативного лікування. Розроблені показання і критерії ефективності хірургічного і терапевтичного впливу залежно від структури яєчникових утворень. В розділі розроблено алгоритм прогнозу виникнення рецидивів ретенційних кіст яєчників, що дозволяє провести ранню діагностику і адекватну терапію і профілактику цієї патології.

Розділ аналізу і узагальнення результатів відображає комплексний аналіз проведеного дослідження із узагальненням отриманих даних і підведенням підсумків роботи, на підставі чого сформульовані висновки і практичні рекомендації. Принципових зауважень по дисертації немає.

Дисертація викладена державною мовою, легко читається, написана грамотно, достатньо повно оформлена рисунками і таблицями.

Автореферат цілком відповідає вимогам, чітко і повно відображає зміст дисертації. Його основні положення повністю співпадають із відображеними у дисертації, зауважень до нього немає.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць, в тому числі патент України на корисну модель. У фахових виданнях надруковано 6 статей, 1 з них - в іноземному журналі, 13 тез.

Зауваження до змісту дисертації та її оформленню.

Принципових зауважень як до змісту, так і до самої дисертації та її оформлення немає. У той же час, поряд з вищевикладеним, слід також

вказати на наявність поодиноких помилок орфографічного та стилістичного характеру. В процесі рецензування до дисертанта виник ряд зауважень:

1. В розділі 1 спостерігаються поодинокі повтори, деталізація класифікаційних характеристик;
2. У розділі 2 відзначається надмірне уточнення опису деяких методів дослідження, що можна було б скоротити;
3. Розділ 5 містить дуже змістовний матеріал, але занадто перевантажений, має декілька підрозділів, частину з яких можна було б дати окремим розділом (наприклад, характеристику морфологічної структури кіст).

Слід підкреслити, що наведені зауваження не мають принципового значення та не впливають на основні позитивні характеристики роботи - її актуальність, теоретичну і практичну значимість.

У порядку дискусії хотілось би почути від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Чим Ви пояснюєте високу частоту ретенційних кіст яєчників у підлітків?
2. Які діагностичні маркери Ви використовували при виключенні злоякісного характеру структури новоутворень яєчників?

Рекомендації до використання результатів дослідження

Отримані в дисертації результати стали підґрунтям для наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, які представляють як важливий науковий, так і практичний інтерес для лікарів дитячих гінекологів, акушерів-гінекологів, педіатрів, підліткових терапевтів, сімейних лікарів і хірургів. Застосування запропонованих прогнозів і лікувальної технології може широко використовуватись в практичній діяльності лікарів означеного профілю.

ВИСНОВОК

Дисертація Гнатенко Ольги Володимирівни, на тему: «Оптимізація діагностики та лікування підлітків і молодих жінок з кістами яєчників та екстрагенітальною патологією», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу для акушерства і гінекології – підвищення рівня репродуктивного потенціалу підлітків і молодих жінок з тяжкою гінекологічною патологією – кістами яєчників, шляхом вдосконалення системи комплексної терапії на підставі сучасних технологій діагностики з визначенням патогенетичних механізмів її формування.

Дисертаційна робота Гнатенко Ольги Володимирівни за своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, які мають важливе теоретичне і практичне значення, повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому постановою Кабінета міністрів від 24 липня 2013р. № 567 до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присвоєння даного ступеня за фахом 14.01.01. – "Акушерство та гінекологія".

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри акушерства і гінекології №2

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Гнатко

О.П. ГНАТКО

