

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Ольги Василівни Булавенко на дисертаційну роботу Еліни Флавіанівни Чайківської на тему «Особливості становлення репродуктивної функції у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки», яка подана для захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії наук України», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми дисертації

Хронічні дифузні захворювання печінки за своїм перебігом характеризуються неухильним прогресуванням з наростанням ступеня фіброзу та формуванням в кінцевому підсумку цирозу печінки. Часто ураження печінки перебігають латентно, без будь-яких клінічних проявів або «маскується» під інші захворювання, але навіть такий перебіг даних хронічних захворювань може стати причиною цирозу печінки. Однією з мало вирішених проблем хронічних дифузних захворювань печінки є діагностика, профілактика і лікування порушень становлення репродуктивної функції у дівчат в пубертатному періоді при цій патології.

Гепатоцити є основною хімічною лабораторією організму людини будь-якого віку, в якій за допомогою багатого набору ферментів виробляються багато життєво важливих речовин, відбувається метаболізм гормонів, білків, жирів, вуглеводів, мінералів і вітамінів. Морфофункціональні зміни печінки при її дифузних хронічних захворюваннях приводять до порушень метаболічних процесів, змін продукції гормонів і транспортних білків, психоемоційних розладів, вегетативної дисфункції, порушень фізичного і статевого розвитку, становлення менструальної функції дівчаток-підлітків, що в подальшому може негативно позначитися на реалізації репродуктивної функції. Таким чином, своєчасна діагностика, профілактика і лікування порушень становлення репродуктивної функції у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки представляє собою актуальну проблему сучасної дитячої і підліткової гінекології.

У зв'язку з цим дослідження, метою якого стало покращення показників становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки шляхом розробки комплексної системи діагностичних та лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення особливостей їх вікового функціонального розвитку, є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною планових науково-дослідницьких робіт ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» «Удосконалити діагностику та лікування синдрому полікістозних яєчників у молодих жінок» (№ держреєстрації

0111U002058), «Вдосконалити методи лікування дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом» (№ держреєстрації 0116U003035). Дисертантка була співвиконавцем зазначених тем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, які вивчаються, повністю відповідають поставленій меті. Сформульовані дисертанткою наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатній кількості досліджень. У роботі використані сучасні високоінформативні лабораторні та інструментальні методики дослідження, досягнута відтворюваність результатів, наявний адекватний контроль, проведена коректна та сучасна статистична обробка отриманих даних, критично оцінені результати дослідження в порівнянні з даними сучасної наукової літератури. Для статистичного опрацювання отриманих результатів автор застосувала методи параметричної та непараметричної статистики. Це дає підставу вважати отримані результати і висновки обґрунтованими і достовірними. Виконана робота має ґрунтовність і закінченість.

Новизна досліджень та інформативність отриманих даних є безсумнівною. У роботі наведено нове рішення актуальної проблеми дитячої та підліткової гінекології – покращення показників становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Вивчення особливостей статевого і фізичного розвитку дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки виявило порушення послідовності появи вторинних статевих ознак, високу питому вагу інвертованого пубертату, затримки статевого розвитку у дівчат з хронічним вірусним гепатитом і автоімунним гепатитом, і, навпаки, передчасного статевого розвитку – у дівчат з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі високого відсотку дисгармонійного фізичного розвитку.

Вперше надана характеристика становлення та порушень менструальної функції у дівчат-підлітків в залежності від нозологічної форми хронічних дифузних захворювань печінки. Визначена вираженість дисменореї за візуальною аналоговою шкалою і показаний зв'язок її з передньо-заднім розміром матки, що є можливим предиктором розвитку у подальшому аденоміозу.

Отримані додаткові дані щодо розвитку матки і яєчників у дівчат пубертатного віку при різних нозологічних формах хронічних дифузних захворювань печінки. Зроблений акцент на доцільності вимірювання співвідношення довжини тіла і шийки матки як об'єктивного індикатора затримки статевого розвитку. Доведено, що ступінь дрібнокістозної трансформації яєчників залежить звід рівнів вільного тестостерону та ступеню інсулінорезистентності.

Показано, що хронічні дифузні захворювання печінки сприяють порушенням функціонування гіпофізарно-яєчничкової та гіпофізарно-гонадної системи. Проведений регресійний аналіз виявив залежність гормональних змін від вікового періоду пубертату та нозологічної форми захворювання.

Важливі дані отримані за роль антиоваріальних антитіл в ініціації порушень становлення менструальної функції.

Наукову новизну представляють результати психометричних досліджень, за якими показано зміни особистісного профілю з превалюванням депресивності і невротичності, особистісної і ситуативної тривожності і синдрому вегетативної дисфункції. Встановлено, що якість життя дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки знижена за усіма її показниками зі статистично значимим зниженням інтегральної самооцінки психологічного здоров'я на тлі більш високих значень показників фізичного, рольового фізичного і соціального функціонування.

У роботі отримало подальший розвиток вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини і забезпеченості вітаміном D.

Вперше доведена ефективність розробленої дисертанткою комплексної системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки та оцінена її ефективність.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження

На підставі клінічних, антропометричних, інструментальних та лабораторних досліджень автором переконливо доведений негативний вплив хронічних дифузних захворювань печінки на функціонування гіпофізарно-яєчникової та гіпофізарно-тиреоїдної системи і становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків. Показано, що порушення усіх показників статевого і фізичного розвитку, становлення менструальної функції найбільш виражено при автоімунному гепатиті. Неалкогольна жирова хвороба печінки у дівчат з ожирінням супроводжується найбільш підвищеною частотою рідких менструацій і найбільшою вираженістю дисменореї. Показана важлива роль антиоваріальних антитіл в ініціації порушень становлення менструальної функції. Описані особливості психоемоційного статусу і оцінки вегетативної дистонії, що є обґрунтуванням необхідності включення психокорекції в комплексну систему лікувально-профілактичних заходів. Встановлено порушення функціонально-структурного стану кісткової тканини і низька забезпеченість вітаміном D при хронічних дифузних захворюваннях печінки. Доведено, що проведення розробленої комплексної системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки поліпшує показники особистісного профілю, стану вегетативної нервової системи, якості життя, сприяє підвищенню забезпеченості вітаміном D, що у сукупності позитивно впливає на становлення менструальної функції і приводить до підвищення числа випадків своєчасного і адекватного становлення менструальної функції.

Практичне значення роботи

Для закладів практичної охорони здоров'я запропоновано комплексну систему діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки, яка включає сумісне ведення пацієнток лікарем

дитячим гінекологом і лікарем з основного захворювання, оцінку статевого розвитку, гормональне обстеження, ехометрію органів малого тазу, оцінку забезпеченості вітаміном D, призначення лікарських фітокомпозицій, вітаміно-мінеральних комплексів, психокорекцію, лікувальне харчування, лікувальну фізкультуру, фізіопроцедури і санаторно-курортне лікування. Застосування зазначеної системи і впровадження її в широку клінічну практику продемонструвало її ефективність.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику медичних закладів міст Житомира, Києва, Львова, Одеси, Самбора, Старого Самбора, Стрия, Тернополю, Чернівців, про що свідчать акти впровадження.

Основні наукові і теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються на курсах інформації та стажування при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Здобувачем самостійно проведений інформаційно-патентний пошук, особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету, завдання та методологію дослідження, обрані методи дослідження, відбір дівчат пубертатного віку та їх розподіл за групами, проведене їх комплексне обстеження та лікування, збір матеріалу для проведення досліджень. Самостійно проводилося накопичення, вкопювання первинної документації. Автором теоретично обґрунтовано і розроблено комплексну систему діагностично-лікувальних і профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки, оцінена її ефективність. Дисертантка особисто провела статистичну обробку даних, проаналізувала та інтерпретувала отримані результати дослідження, зробила наукові публікації, презентації виступів, сформулювала висновки та розробила практичні рекомендації, а також забезпечила їх впровадження в практичну медицину.

Структура дисертації

Дисертацією є комп'ютерний машинопис українською мовою на 328 сторінках тексту. Дисертаційна робота побудована у відповідності до сучасних вимог, написана державною мовою, має традиційну структуру і складається з анотацій, вступу, аналізу літературних джерел, опису матеріалу та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 408 бібліографічних описів, додатків. Робота добре ілюстрована таблицями і рисунками.

Вступ розкриває актуальність поставленого наукового завдання, мету та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, кількість публікацій, обсяг і структуру дисертації.

У першому розділі представлений аналіз літературних джерел з приводу становлення репродуктивної функції у дівчаток пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки, сучасного стану репродуктивного здоров'я дівчаток пубертатного віку, особливостей перебігу хронічних дифузних захворювань печінки, статевого розвитку, стану гіпофізарно-яєчникової і гіпофізарно-тиреоїдної системи, психоемоційного статусу та стану вегетативної нервової системи, структурно-функціонального стану кісткової тканини, забезпеченості вітаміном D і лікувально-профілактичних заходах при порушеннях статевого розвитку у дівчаток з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Автором висвітлені питання, що є дискусійними, мало або зовсім невивченими. У підсумку лаконічно сформульована наукова мета, що потребує конкретного вирішення.

Другий розділ відображає методологію, бази дослідження, робочу гіпотезу, матеріал та методи дослідження. Вірогідність досліджень, зроблених узагальнень та висновків визначається обстеженням достатньою кількістю пацієнток. Автором використані сучасні, адекватні методи дослідження, такі як клініко-анамнестичні, оцінка ступеня статевого розвитку, антропометричні, ультразвукове дослідження органів малого тазу, ультразвукова денситометрія, імуноферментні, імунофлюоресцентні, психометричні, статистичні.

Третій розділ присвячений клініко-анамнестичній характеристиці дівчат 12-17 років в залежності від нозологічної форми хронічних дифузних захворювань печінки.

У четвертому розділі представлені результати вивчення особливостей становлення репродуктивної функції дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Приведені дані щодо особливостей фізичного і статевого розвитку здорових дівчат пубертатного віку на сучасному етапі і дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки, на підставі проведення ультразвукового дослідження органів малого тазу проаналізований розвиток матки і яєчників в різні вікові періоди пубертату.

У п'ятому розділі описані особливості становлення гіпофізарно-яєчникової та гіпофізарно-тиреоїдної системи, проведений регресійний аналіз продукції гормонів в залежності від віку і нозологічної форми захворювання, представлені дані щодо ролі антиоваріальних антитіл у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки в ініціації порушень становлення менструального циклу.

У шостому розділі переконливо доведена наявність порушень особистісного профілю і стану вегетативної нервової системи, підвищення тривожності та зниження якості життя у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

У сьомому розділі доведена наявність у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки зниження мінеральної щільності кісток і зниження забезпеченості вітаміном D, обґрунтована необхідність проведення адекватної корекції.

У восьмому розділі представлена розроблена автором комплексна система діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження

репродуктивного здоров'я у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки і оцінена її ефективність.

У заключному розділі виконаний аналіз отриманих результатів дослідження, дана оцінка повноти вирішення поставлених завдань, оцінка достовірності отриманих результатів, порівняння їх з аналогічними результатами вітчизняних і зарубіжних дослідників.

Висновки та практичні рекомендації, як і всі положення дисертації, витікають із суті проведених досліджень, достатньо обґрунтовані та логічно завершують дисертаційну роботу.

Список використаних джерел включає достатню кількість літературних джерел і побудований за існуючими вимогами.

У додатках представлений список наукових робіт здобувача за темою дисертації, апробація на наукових форумах і акти впровадження.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях та авторефераті

За результатами дисертації опубліковано 21 наукова робота, з яких 14 статей у фахових виданнях України, 6 – в іноземних періодичних виданнях, 1 – тези у матеріалах конференції.

Усі положення дисертації, що винесені на захист, знайшли відображення в опублікованих статтях. Вони свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висвітлення матеріалів дисертації на наукових конференціях і конгресах достатнє.

Автореферат структурно відповідає існуючим вимогам. Загальна характеристика роботи, що подана в авторефераті, відповідає наведеному у вступі до дисертації її кваліфікаційним ознакам. В основному змісті стисло викладена сутність дисертації за розділами. Висновки складає стисла інформація про підсумки виконаної роботи, яка повністю відповідає загальним висновкам дисертації. Представлений автореферат дає повне уявлення про наукову цінність і значущість дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень до дисертаційної роботи та автореферату немає, проте потрібно внести редакційні та стилістичні виправлення в деяких місцях, доцільно оформити за матеріалами отриманих результатів методичні рекомендації.

У процесі рецензування також виникли запитання до дисертантки:

1. Які механізми лежать, на Вашу думку, в патогенезі порушень гіпофізарно-тиреоїдної системи при хронічних дифузних захворюваннях печінки?
2. Які дози вітаміну D Ви призначали своїм пацієнткам ?
3. Чи залежить забезпеченість вітаміном D від масо-ростових показників дівчат і нозологічної форми хронічного дифузного захворювання печінки?
4. Чи достатньо ожиріння, як такого, для розвитку пубертатної гіперандрогенії?

**Рекомендації щодо використання
результатів дисертаційного дослідження**

Результати дисертаційного дослідження можуть бути впроваджені в широку клінічну практику і використовуватися в практичній роботі дитячих гінекологів, акушерів-гінекологів, педіатрів, гастроентерологів, гепатологів, сімейних лікарів.

Теоретичні положення дисертації доцільно використовувати при переддипломній та післядипломній підготовці лікарів дитячих гінекологів, акушерів-гінекологів, педіатрів та сімейних лікарів.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертаційне дослідження Чайківської Е.Ф. представляє нове висококваліфіковане рішення актуальної проблеми дитячої і підліткової гінекології щодо покращення показників становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Таким чином, представлена дисертаційна робота Чайківської Еліни Флавіанівни "Особливості становлення репродуктивної функції у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки" за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу у наукових публікаціях та апробацій на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пункту 10, встановленим «Порядком присудження наукових ступенів», затвердженого Кабінетом Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 із змінами, внесеними згідно з Постановами № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016 і № 943 від 20.11.2019 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,
д.мед.н., професор

О.В. Булавенко



Вх 22.04.21р