

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента доктора медичних наук, професора**  
**Носенко Олени Миколаївни**  
**на дисертаційну роботу Еліни Флавіанівни Чайківської**  
**за темою «Особливості становлення репродуктивної функції у дівчат з**  
**хронічними дифузними захворюваннями печінки»,**  
**подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі**  
**«Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка**  
**О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора**  
**медичних наук за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія**

**Актуальність теми.** Становлення репродуктивної функції у дівчат в пубертатному періоді в умовах загального зниження народжуваності має велике медичне і соціальне значення. Погіршення медико-демографічних показників, стану здоров'я підлітків обумовлюють необхідність моніторингу процесу формування репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків. Оцінка темпів і термінів статевого і фізичного дозрівання дівчат, які є інтегральними показниками становлення репродуктивної системи в підлітковому віці, дозволяє прогнозувати репродуктивне здоров'я дівчат при вступі в фертильний вік.

Підлітковий вік пов'язаний перш за все з процесом статевого дозрівання, складними ендокринними змінами в організмі. Відомо, що під дією статевих гормонів відбувається посилення рівня обміну речовин, що сприяє інтенсифікації росту, швидким темпам збільшення довжини кісток, м'язової маси, появи вторинних статевих ознак, завершення функціональної диференціювання основних органів і систем. Тому саме цей вік, на думку більшості дослідників, відносять до найбільш ризикових, коли адаптаційні можливості життєво важливих органів і систем знаходяться на межі і найбільш ймовірне формування різних функціональних і органічних патологічних станів, які можуть привести до дезадаптації становлення репродуктивної функції.

Сьогодні разом зі зниженням захворюваності на гострі вірусні гепатити в дитячій і підлітковій популяції констатується збільшення частоти їх хронічного перебігу. Відзначається можливість формування латентної інфекції при парентеральних гепатитах. Збільшується число дівчаток-підлітків з хронічними невірусними ураженнями печінки і вродженими захворюваннями, що перебігають з ураженням печінки. Дифузні хронічні захворювання печінки - це термін, який об'єднує кілька десятків окремих захворювань, серед яких основними є хронічний вірусний гепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки і автоімунний гепатит. Основна особливість цих захворювань полягає в тому, що кожне з них викликає хронічне пошкодження печінки - процес, при якому відбувається щоденне ураження і розпад печінкових клітин. Хронічне

пошкодження гепатоцитів, в свою чергу, призводить до виникнення та прогресування фіброзу печінки, який, в кінцевому підсумку, неминуче веде до цирозу, смертельно небезпечного стану. У той же час печінка забезпечує травлення, обмін речовин (енергозабезпечення, метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів, ферментів, води, електролітів, мікроелементів, пігментів) і детоксикацію, а також кровообіг. Існують тісні функціональні взаємозв'язки стану печінки і рівня жіночих гонадотропних і статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози. Часто зустрічається поєднання їх порушень, а також виникає необхідність медикаментозної корекції гормональних показників, що впливає на діяльність печінки, пояснює актуальність вивчення становлення репродуктивної функції у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Дані щодо становлення репродуктивної системи у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки у вітчизняній літературі відсутні, що підкреслює актуальність і новизну обраного наукового напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» «Удосконалити діагностику та лікування синдрому полікістозних яєчників у молодих жінок» (№ держреєстрації 0111U002058), «Вдосконалити методи лікування дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом» (№ держреєстрації 0116U003035).

**Наукова новизна** полягає в новому рішенні актуальної проблеми дитячої та підліткової гінекології – покращенні показників становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Визначені особливості становлення менструальної функції та характер її порушень у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки: порушення послідовності появи вторинних статевих ознак, висока частота інвертованого пубертату, наявність у дівчат з хронічним вірусним гепатитом і автоімунним гепатитом затримки статевого розвитку, а у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки – передчасного статевого розвитку. Відмічена висока частота дисгармонійного фізичного розвитку.

Показано, що для дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки характерним є порушення становлення менструальної функції в пубертатному періоді з високою питомою вагою рідких та мізерних менструацій, аменореї, дисменореї, наявності у кожної десятої дівчинки пубертатних аномальних маткових кровотеч. При характеристиці дисменореї встановлено, що вираженість болю під час менструацій за шкалою ВАШ була вірогідно найбільш вираженою у групі з неалкогольною жировою хворобою печінки

Проаналізований розвиток матки та яєчників в пубертатному періоді на підставі ультразвукового дослідження органів малого тазу у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Автор робить акцент на тому, що знижені ехометричні параметри розмірів матки у дівчат пубертатного віку демонструють відставання в темпах статевого розвитку в усіх групах з хронічними дифузними захворюваннями печінки, тоді як розміри яєчників при неалкогольній жировій хворобі печінки збільшені, а у дівчат з хронічним вірусним і автоімунним гепатитом зменшені. Встановлена пряма кореляція збільшення передньо-заднього розміру матки з вираженістю дисменореї. Доведена залежність наявності дрібнокістозної трансформації яєчників від рівнів вільного тестостерону і вираженості інсулінорезистентності.

Автором вперше представлені дані щодо становлення функціональної активності гіпофізарно-яєчничкової та гіпофізарно-тиреоїдної системи у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки в залежності від нозологічної форми захворювання і вікового періоду пубертату.

Вперше представлені дані за роль антиоваріальних антитіл в ініціації порушень становлення менструальної функції у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Встановлена пряма кореляційна залежність рівня антиоваріальних антитіл з рівнем пролактину, тиреотропного гормону, антитіл до тиреоїдної пероксидази, питомою вагою гіпоменструального синдрому та зворотна з рівнем естрадіолу і об'ємом яєчника.

Охарактеризований особистісний профіль, вираженість ситуативної та особистісної тривожності, наявність і вираженість синдрому вегетативної дисфункції, якість життя в залежності від нозологічної форми захворювання. Показані найбільш виражені негативні зміни психоемоційного стану і більш виражена вегетативна дисфункція при автоімунному гепатиті.

Встановлено зниження мінеральної щільності кісток при хронічному вірусному гепатиті відповідно у 41,17% пацієнток, при неалкогольній жировій хворобі печінки – у 21,82%, при автоімунному гепатиті – у 58,06%. Встановлена пряма кореляційна залежність мінеральної щільності кісток з віком дівчини, довжиною тіла, рівнем естрадіолу і зворотна з забезпеченістю організму 25 (ОН) D.

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

**Теоретичне значення роботи.** Дисертанткою визначені патогенетичні механізми порушень статевого і фізичного розвитку у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Описані характерні особливості статевого і фізичного розвитку, становлення менструальної функції, розвитку матки і

яєчників, функціонування гіпофізарно-яєчничкової та гіпофізарно-тиреоїдної системи, вираженості автоімунних процесів в яєчничковій тканині, особистості психоемоційного стану і якості життя, структурно-функціонального стану кісткової тканини і забезпеченості вітаміном D щодо кожної вивчаємої нозологічної форми хронічних дифузних захворювань печінки і вікового періоду пубертату.

Обґрунтована доцільність використання діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Проведені фундаментальні дослідження дозволила глибше зрозуміти сутність виникнення порушень становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки та удосконалити діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зменшення їх частоти.

**Практичне значення дисертаційної роботи** визначається у використанні розробленого комплексної системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Рекомендована дисертанткою система дозволила статистично значуще покращити показники становлення менструальної функції, психоемоційного стану та якості життя у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

**Упровадження результатів досліджень.** Практичну значущість роботи також доводить впровадження та використання результатів дослідження в клінічній практиці медичних закладів країни. Результати дисертаційної роботи упроваджено в практичну роботу медичних закладів міст Житомира, Києва, Львіва, Одеси, Самбіру, Старого Самбіру, Стрия, Тернополю, Чернівців.

Наукові розробки дисертації використовуються на курсах інформації та стажування при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Е.Ф. Чайківської базуються на достатній кількості клінічних спостережень дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки і здорових пацієнток у пубертатному періоді; використанням сучасних високоінформативних методів дослідження (клініко-анамнестичні, оцінка ступеня статевого розвитку, антропометричні, ультразвукове дослідження органів малого тазу, ультразвукова денситометрія, імуноферментні, імунофлюоресцентні, психометричні).

Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертації підтверджується достатнім клінічним матеріалом, вірно підібраними групами,

інформативним ілюстративним матеріалом та сучасною статистичною обробкою числових даних.

**Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті.**

Наукові дослідження Е.Ф. Чайківської. викладені в 21 науковій роботі, з яких 14 статей у фахових виданнях України, 6 – в іноземних періодичних виданнях, 1 – тези у матеріалах конференції.

Результати проведених досліджень оприлюднені на наукових конференціях різного рівня.

Публікації та автореферат повністю відповідають основним положенням дисертації.

**Основний зміст дисертації та його оцінка.** Дисертаційна робота Е.Ф. Чайківської написана за класичною формою у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт і складається із анотацій, вступу, аналізу літературних джерел, опису матеріалу та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Оформлення дисертації відповідає встановленим вимогам.

У вступі дисертант відобразила актуальність проблеми, позначила мету та завдання дослідження, охарактеризувала наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок у виконання наукового дослідження.

Перший розділ присвячений аналізу сучасного стану проблеми становлення репродуктивної функції у дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Розділ за структурою побудовано логічно. Автор послідовно розглядає сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат пубертатного віку, особливості перебігу основних нозологічних форм хронічних дифузних захворювань печінки у підлітковому віці, результати існуючих даних досліджень за особливості статевого розвитку, стан гіпофізарно-яєчникової і гіпофізарно-тиреоїдної системи, особистісний профіль та стан вегетативної нервової системи у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки, структурно-функціональний стан кісткової тканини у пубертатному віці і вплив на нього хронічних дифузних захворювань печінки та забезпеченість вітаміном D при цій патології. Представлені дані щодо існуючих лікувально-профілактичних заходів при порушеннях статевого розвитку у дівчаток з хронічними дифузними захворюваннями печінки. За результатами аналізу літературних даних автор чітко встановлює дискусійні питання, що потребують подальшого вивчення. Переважна більшість літератури, проаналізованої в цьому розділі є сучасною, охоплює роботи дослідників усього світу. Авторка виявила глибоке розуміння вивчаємої проблеми та визначила подальші шляхи її вирішення.

В другому розділі представлені бази, методологія і матеріал дослідження, принципи формування груп. Послідовно надано характеристику клінічним, лабораторним, інструментальним, психометричним та статистичним методам обстеження, що були застосовані. Використані методи є сучасними та адекватними у досягненні мети дослідження та вирішенні поставлених завдань.

Третій розділ висвітлює результати проведеного клініко-анамнестичного дівчат віком 12-17 років, соматичний, гінекологічний, генетичний статус їх матерів і особливості перебігу у них вагітності та пологів, перебіг раннього неонатального періоду у обстежених дівчат, їх інфекційний анамнез, соматичну захворюваність, скарги та біохімічний профіль крові, який підтверджує, що обстежені дівчата знаходилися в стадії повної або неповної клінічної ремісії з основного захворювання. Представлена клініко-лабораторна характеристика пацієнток, які увійшли у проспективне дослідження, вказує на гомогенність груп та можливість їх порівняння.

В четвертому розділі дисертації автор вперше оцінила показники розвитку молочних залоз, лобкового та пахвового оволося, менструальної функції в динаміці пубертатного періоду, загальний бал статевого розвитку у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки, показала особливості вказаних показників при різних нозологічних формах захворювань печінки, визначила високий відсоток наявності дисгармонійного фізичного розвитку. Цікаві дані отримані при вивченні ехоструктурних параметрів матки та яєчників при різних хронічних дифузних захворюваннях печінки у дівчат пубертатного віку. Підтверджена доцільність використання коефіцієнту співвідношення довжини тіла і шийка матки як показника адекватності статевого розвитку, а сполучення дисменореї та збільшення передньо-заднього розміру матки – як предиктора розвитку у наступному аденоміозу.

В п'ятому розділі дисертації дисертанткою вперше показані особливості становлення гіпофізарно-яєчничкової та гіпофізарно-тиреоїдної системи при різних хронічних захворюваннях печінки, вивчені особливості секреції гонадотропних, тропних, статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози, глобуліну, який зв'язує статеві гормони, на тлі регресійного аналізу встановлені залежності їх продукції від вікового періоду пубертату і нозологічної форми захворювання. Вставлені численні кореляційні зв'язки між вивчаємими показниками. Особливий інтерес представляють дані щодо ролі антиоваріальних антитіл в ініціації розладів менструальної функції.

У шостому розділі дисертації описаний особистісний профіль, вираженість тривожності, вегетативної дисфункції та оцінена якість життя дівчат пубертатного віку з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Доведено статистично значиме зниження інтегральної самооцінки

психологічного здоров'я на тлі більш високих значень показників фізичного, рольового фізичного і соціального функціонування.

У сьомому розділі дисертації показано зниження мінеральної щільності кісток у обстежених дівчат і показана забезпеченість вітаміном D у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки і також встановлені кореляційні зв'язки вітаміну D з показниками гормонального статусу.

У восьмому розділі дисертації проаналізовано вплив патогенетично обґрунтованого комплексної системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Автор робить акцент на тому, що дівчата з хронічними захворюваннями печінки, особливо з наявністю автоімунного гепатиту, представляють групу високого ризику з розвитку порушень стану клінічної і біохімічної ремісії при використанні комбінованих оральних контрацептивів з метою гемостазу. У разі виникнення аномальних маткових кровотеч у згаданого контингенту хворих здобувач рекомендує використовувати негормональний гемостаз.

Доведено, що впровадження запропонованих заходів сприяло покращенню показників особистісного профілю, стану вегетативної нервової системи, якості життя, підвищенню забезпеченості вітаміном D, що у сукупності позитивно впливало на становлення менструальної функції.

Дев'ятий розділ дисертації «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» ще раз ілюструє глибоке розуміння проблеми, що вивчається. У розділі узагальнені результати дослідження, на основі яких в подальшому формулюються висновки дисертаційної роботи. Розділ написано в полемічному плані, послідовно та змістовно.

Висновки та практичні рекомендації дисертації відображають в повному обсязі її зміст і відповідають поставленим меті та завданням.

Список використаних джерел, який включає 408 літературних джерел, оформлений у відповідності з бібліографічними вимогами.

Таким чином, дисертація є завершеною висококваліфікованою науковою працею, в якій послідовно викладені основні положення. Принципових зауважень по суті роботи немає. Автореферат повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

### **Запитання**

1. Який механізм зниження мінеральної щільності кісток у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки?

2. Неалкогольна жирова хвороба печінки може бути у дівчат з нормальною масою тіла. Чому при наборі у групу дослідження пацієнток з неалкогольною жировою хворобою печінки Ви взяли тільки дівчат з ожирінням?

3. Які критерії Ви використовували при визначенні нерегулярності менструального циклу у підлітків?

### **Висновок**

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою, теоретичною новизною і практичним значенням дисертаційна робота Еліни Флавіанівни Чайківської за темою «Особливості становлення репродуктивної функції у дівчат з хронічними дифузними захворюваннями печінки» повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015), стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Еліна Флавіанівна Чайківська заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія за нове вирішення актуальної наукової проблеми дитячої та підліткової гінекології – покращення показників становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Офіційний опонент  
професор кафедри акушерства та гінекології  
Одеського національного медичного університету  
МОЗ України,  
д.мед.н., професор

О.М. Носенко

Підпис професора, доктора медичних наук Носенко Олени Миколаївни підтверджую.

Вчений секретар Вченої ради Одеського національного медичного університету,

д.мед.н., професор О.Л. Апфельханс

