

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук професора
Скрипченко Наталії Яківни
на дисертаційну роботу Мудрої Юлії Сергіївни
« Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В
шляхом удосконалення діагностики та лікування », поданої в
разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.162
при Національному університеті охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222
Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: професор, доктор медичних наук, професор
кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного
університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Савченко
Сергій Євгенійович.

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Вірусні гепатити є однією із найбільших загроз громадському здоров'ю, оскільки, незважаючи на значне поширення, більшість людей не знає про те, що вони інфіковані, доступ до лікування не є достатнім, а ускладнення, які викликані ними, призводять до цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. Так, відповідно до оціночних даних, в світі 256 млн інфіковано вірусним гепатитом В. Зростає і кількість вагітних, у яких виявляють вірусний гепатит В.

Серед можливих факторів, що позначаються літерою «О» (англ. Others - інші) в аббревіатурі TORCH, називають і збудників вірусних гепатитів з доведеною гепатотропною активністю - А, В, С, D, Е. Дослідження останніх років виявили негативний вплив ВГ на перебіг вагітності і пологів, проявами якого є недоношеність, передчасні пологи, самовільні викидні, кровотечі в ранньому та пізньому післяпологовому періодах, що призводять до підвищення рівня материнської летальності, високої перинатальної смертності дітей

У вагітних жінок із хронічним вірусним гепатитом частіше спостерігаються патології прикріплення плаценти та плацентарна

недостатність, обумовлена порушеннями мікроциркуляції та системи згортання крові. Частіше виникають загроза викидня, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, перед- та післяпологові кровотечі. Деякі дослідники повідомляють про випадки гіпотрофії, асфіксії плода та підвищення рівня перинатальної смертності серед дітей, які народилися від жінок із хронічним вірусним гепатитом. Разом із тим у літературі є посилення на відсутність зв'язку між наявністю вірусного гепатиту у матері та виникненням розладів вагітності.

Все вищевикладене є чітким обґрунтуванням актуальності вибраного наукового напрямку.

Дисертаційна робота Мудрої Ю. С. присвячена актуальній задачі акушерства – оптимізації системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138, термін виконання: 2018-2021 роки), автор є співвиконавцем теми.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна роботи безперечна. Продемонстровано підвищену частоту ускладнень вагітності при гепатиті В, яка склала 44,2 % (плацентарна дисфункція, загроза переривання вагітності, анемія, дистрес плода, передчасні пологи).

Науково обґрунтовано уявлення про патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, які асоціюються з негативними медико-соціальними факторами (нездоровий спосіб життя, ожиріння, хронічна соматична патологія, надмірні стреси), гіршими показниками перебігу гепатиту. Розширені наукові дані про механізми розвитку ускладнень вагітності при гепатиті В, провідною ланкою яких є виявлена

ендотеліальна дисфункція (підвищення концентрації фактора фон Вілебранда, знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1). Зрушення нестійкої рівноваги системи гемостазу у вагітних з гепатитом В у протромботичний бік (при відносній тромбоцитопенії зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів та вмісту D-димеру) є ще однією з ланок патогенезу ускладнень гестації.

Підтверджена роль порушень якості життя, тривоги та депресії у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В. Визначені нові фактори ризику та алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії жінок.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення тактики ведення вагітних з гепатитом В та розробити відповідний комплекс заходів, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, визначення ризику ускладнень, психокорекцію, медикаментозну терапію.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження дозволяють науково обґрунтувати можливість зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, що має теоретичне значення для проведення відповідних заходів у вагітних групи високого ризику.

Поглиблене вивчення механізмів акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В дозволяє більш ефективно проводити лікувально-профілактичні заходи та покращити результати вагітності.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Цінним у практичному аспекті є визначення факторів ризику, розробка алгоритму прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В.

Удосконалено та впроваджено диференційовану тактику ведення жінок гепатитом В, починаючи з преконцепційного етапу (проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, розрахунок ризику, рекомендації по дотриманню здорового способу життя, відмові від шкідливих звичок, раціональному харчуванню, психокорекція, медикаментозна терапія з корекцією біоцинозу).

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі. В процесі дослідження було проспективно обстежено 136 вагітних: основна група – 86 вагітних жінок з ВГВ, контрольну групу склали 50 вагітних жінок без гепатиту. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація викладена українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту. Дисертація побудована згідно нових вимог та складається із анотації, вступу, огляду літератури, глави матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і додатків. Дисертація ілюстрована 18 рисунками і 32 таблицями. Список використаних джерел містить 187 джерела та займає 19 сторінок.

Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Всі розділи дисертації написані логічно, із дотриманням наукового стилю написання.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми,

сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний літературною мовою, в традиційному плані, в якому автор розкриває сучасний стан проблеми вагітності при гепатиті В.

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» описує дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення вагітних в дослідження, клінічна характеристика та розподіл жінок за групами), методи загальних та спеціальних клінічних, інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників, оцінки якості життя (2 опитувальника) та визначення рівня тривоги і депресії. В розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Розділ 3 присвячено клінічній характеристиці вагітних з гепатитом В, наведено особливості перебігу основного захворювання та вагітності. Автором встановлена структура фаз гепатиту В при вагітності: у переважної більшості (67,4 %) вагітних з вірусним гепатитом В діагностують фазу неактивного носійства. Серед лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту В найчастіше (17,4 %) відмічають показник «APRI у інтервалі 0,7-1» (фіброз стадії F1 - F3), «гепатомегалія» - частота 15,1 %, «вірусне навантаження більше 105 коп/мл» склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище». Проведений клініко-статистичний аналіз дозволив виявити високу частоту негативних медико-соціальних факторів: у 25,8 % недотримання режиму дня, у 23,3 % недостатність фізичної активності, у 23,3 % - ожиріння, у 19,8 % - хронічна соматична патологія (серцево-судинна, ендокринна, розлади травлення), у 25,8 % - надмірні стреси. Серед акушерських та перинатальних ускладнень найчастіше відмічено плацентарна дисфункція (31,4 %), дистрес плода (26,7 %), затримка росту плода (14,1 %), багатоводдя (17,4 %), у 16,3 % - передчасні пологи, асфіксія при народженні відмічена у 26,7 % дітей, у 19,7 % - знижена маса тіла, у 8,1 % - ознаки внутрішньоутробного інфікування,

у 18,6 % - дизадаптаційні синдроми. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним і наглядним матеріалом та завершується резюме.

Дуже цікавим в теоретичному і практичному плані є розділ 4, у якому наведені результати вивчення ролі порушень системи гемостазу (зсув нестійкої рівноваги у протромботичний бік) та судинних розладів (ендотеліальна дисфункція) у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В.

Розділ 5 присвячено оцінці якості життя та визначенню психосоматичних порушень і їх ролі у виникненні гестаційних розладів. Згідно зі скороченим опитувальником WHOQOL-BREF пацієнтки з гепатитом В найнижче оцінюють сферу фізичного здоров'я (зниження на 40 %). Значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я. Згідно опитувальника якості життя при хронічних захворюваннях печінки CLDQ знижена якість життя за доменами «абдомінальні симптоми» та « тривожні почуття», обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану. За шкалою HADS при акушерських і перинатальних ускладненнях тривога відмічається у 60,5 % вагітних, зокрема у 15,8 % - клінічно виражена, у 44,8 % діагностували депресію, у 5,3 % - клінічно виражену.

Завершує опис результатів власних досліджень розділ 6, у якому автор на основі проведеного статистичного аналізу (розрахунок відношення шансів) виділила 17 найбільш значимих факторів ризику, серед яких показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції, показники перебігу гепатиту, шкідливі звички та порушення здорового способу життя, зниження якості життя та порушення психоемоційного стану (високий рівень тривоги та депресії), наявність баквагінозу. Для кожного показника з використанням методу експертних оцінок призначена кількість балів відповідно його прогностичної ваги. Підрахунок суми балів і порівняння її з пороговим значенням дозволяє відносити пацієнтку до групи підвищеного акушерсько-перинатального ризику. Автор представила оптимізовану диференційовану тактику ведення жінок з гепатитом В і підвищеним ризиком ускладнень вагітності на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану,

рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включають глютамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6 та пероральні та вагінальні пробіотики. Ефективність запропонованої тактики відображає зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень: плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого.

Характеризуючи, в цілому, розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Мудра Ю.С. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Кожний розділ завершується коротким резюме.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Який механізм порушення мікробіому у вагітних з гепатитом В?
Чому Ви призначали оральну форму пробіотиків?
2. Чи вважаєте Ви запропонований комплекс персоналізованим?
3. Чому Ви приділили таку велику увагу вивченню якості життя?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 роботи, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку МОН України (категорія Б), 1 стаття у виданні, що індексується в Scopus. Основні положення дисертації та результати наукових досліджень повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-

22 жовтня 2021 р., Київ), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ).

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником.

Автор самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Мудра Ю.С. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Мудрої Ю.С. на тему «Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti

Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Мудрої Ю.С. є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Основні положення дисертації, удосконалений алгоритм ведення вагітних з ризиком акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, впроваджено у практичну роботу КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Результати вивчення патогенезу та профілактики акушерських і перинатальних при гепатиті В включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Мудрої Ю.С. на тему «Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування» відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Мудрої Ю.С. «Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності

отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Мудрої Ю.С. «Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Мудра Юлія Сергіївна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

завідуюча відділенням впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової
НАМН України"
доктор медичних наук, професор

