

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Лакатоша Володимира Павловича  
на дисертаційну роботу Запопадної Юлії Миколаївни  
«Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією»,  
подану до разової спеціалізованої ради ДФ 26.613.240 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»  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

**Науковий керівник:** професор, доктор медичних наук, професор кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Чайка Кирило Володимирович.

### 1. Актуальність обраної теми дисертації

За останнє десятиліття значно зросла кількість вагітних жінок, у яких виявляють HCV-інфекцію, що є реальною загрозою передачі її від матері до дитини, оскільки збудників вірусних гепатитів можна віднести до можливих етіологічних факторів материнсько-плодової інфекції. Перинатальний (або вертикальний) шлях передачі вірусного гепатиту С від інфікованої матері дитині є надзвичайно важливою проблемою практичної медицини.

Прогностично важливими факторами ризику передачі вірусного гепатиту С від матері до дитини є період хвороби у вагітної, вірусне навантаження, термін гестації, тактика ведення вагітності та пологів, ускладнення вагітності, недоношеність та мала вага при народженні.

Сьогодні відомо , що вірусний гепатит С в перинатальному періоді провокує такі ускладнення як: загрозу переривання вагітності, прееклампсію помірної тяжкості та тяжку, плацентарну дисфункцію, яка веде до хронічної гіпоксії плода, затримки росту плода, а в ранньому неонатальному періоді до розвитку церебральної ішемії I та II ступеня, асфіксії середньої важкості або тяжкої, порушення перебігу адаптаційних реакцій новонародженого, порушення неврологічного статусу новонародженого. Також у вагітних жінок з хронічним гепатитом С ризик ускладнень пологів збільшується: передчасним розривом плодових оболонок, аномалією пологової діяльності, патологією плацентації (прикріплення плаценти, відділення плаценти), кровотечею в ранньому та пізньому післяпологовому періоді. Також зі сторони плода після народження існує тенденція до патологічної втрати маси тіла та повільного набору маси, тривалої перехідної жовтяниці.

У зв'язку із цим виникає необхідність подальшого вивчення впливу HCV-інфекції на перебіг вагітності, пологів, стан плода та вирішення важливого питання – прегравідарної підготовки та тактики ведення пологів у цих пацієнток з метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Саме дефіцит знань та фактичних даних щодо показників акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією, факторів ризику та можливих шляхів їх подолання обумовлює важливість та своєчасність дослідження заповідної Юлії Миколаївни.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі акушерства та гінекології – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу прегравідарної підготовки та комплексних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності у цій групі вагітних.

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

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Наукова новизна отриманих результатів полягала в тому, що вперше було охарактеризовано особливості функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних з HCV-інфекції, визначено особливості психологічного статусу цих вагітних та встановлено рівні акушерських і перинатальних ускладнень у них.

Вперше проведено аналіз психічного стану вагітних із HCV інфекції за триместрами вагітності. Показано, що вагітні мають підвищений рівень тривоги, особливо за рахунок психічного компонента, та нижчі показники якості життя у всі періоди гестації.

Розширені наші уявлення про імунопатогенез та особливості стану імунітету та цитокінового профілю у вагітних з HCV інфекції у III триместрі з оцінкою їх кореляції з рівнем вірусного навантаження та біохімічних показників.

Науково обґрунтовано застосування комбінованого імунобіологічного інтерферон вмісного препарату у вагітних жінок з HCV інфекції у III триместрі вагітності, встановлена його ефективність у покращенні функціонального стану плаценти та зниженні частоти її патології, досягненні імунокоригуючого ефекту, що супроводжується зниженням рівня віремії та зменшенням ризику передачі інфекції від матері до дитини.

Вперше вивчено клінічні симптоми функціонального стану печінки у вагітних із HCV-інфекцією.

На тлі отриманих даних розроблена система комплексного обстеження вагітних із HCV-інфекцією, рекомендована раціональна тактика прегравідарної підготовки, діагностичних та лікувально-профілактичних заходів під час вагітності та доведена її клінічна ефективність.



#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження.**

Проведене дослідження дозволило розширити бачення патогенетичних змін при формуванні фетоплацентарного комплексу у вагітних з HCV-інфекцією, а також визначити вплив чинників психологічної адаптації/дезадаптації на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у даної категорії пацієнток.

На підставі отриманих даних визначено основні напрямки розробки лікувально-профілактичних, які дозволять знизити рівні відповідних акушерських та перинатальних ускладнень.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Робота характеризується чіткою практичною спрямованістю. На підставі отриманих результатів обстеження вагітних із хронічним гепатитом С запропоновано раціональну програму обстеження жінок, що дозволяє коректно оцінити природний перебіг хронічного гепатиту С. Характеристика природного перебігу хронічного гепатиту С у вагітних дозволила продемонструвати незалежний негативний вплив вагітності на темпи прогресування гепатиту, що, безумовно, передбачає ретельне та всебічне обстеження пацієнток з наявністю anti-HCV які планують вагітність.

Продemonстровано необхідність ретельного обстеження дітей, які народилися від anti-HCV – позитивних матерів, особливо матерів, які мали в III триместрі вагітності та пологах високу віремію HCV та ознаки плацентарної недостатності.

Виявлені особливості психосоматичних характеристик у вагітних із HCV-інфекцією, які підтверджують необхідність підвищення рівня поінформованості про захворювання, дослідження стану психосоматичного здоров'я, потребу в емоційній та психологічній підтримці у період вагітності. Психометричне тестування вагітних з HCV-інфекцією дозволяє уточнити її психологічний стан, визначити потребу в консультації лікаря-психотерапевта,



яка доцільна при високому рівні тривоги або збереженні тривоги при повторному тестуванні, а також при вираженому зниженні якості життя.

Підвищений рівень частоти акушерських ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією, взаємозв'язок вірусного навантаження з розвитком плацентарної недостатності вимагають комплексного спостереження та ведення вагітності та пологів акушером-гінекологом спільно з інфекціоністом. Також встановлено основні критерії ефективності відповідних лікувально-профілактичних заходів.

#### **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 ході дослідження було обстежено 80 вагітних з HCV-інфекцією: – 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким була запропонована прегравідарна підготовка та тактика ведення вагітності розроблений автором та – 40 вагітних з HCV-інфекцією, які спостерігались згідно клінічних протоколів МОЗ України; контрольна група – 50 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica та Microsoft Office Excel та включала адекватні методи математично-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 оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Дисертація викладена українською мовою на 207 сторінках друкованого тексту формату А4, складається із анотації, яку складено відповідно до чинних вимог з англійським перекладом, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, розділу, присвяченого аналізу сучасних літературних джерел за темою наукового дослідження, розділу матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і шести додатків. Дисертація ілюстрована 39 рисунками і 24 таблицями.

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

У вступі автор аргументує актуальність обраної теми дослідження, формулює мету та 7 завдань дослідження згідно з предметом та об'єктом дослідження, зазначає основні використані наукові методи, наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів. Автором вказана інформація щодо обсягу дисертації, особливостей її структури та зв'язку з науковими програмами, а також обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та значний особистий внесок з переліком публікацій за темою дослідження.

Перший розділ містить детальний аналіз сучасних літературних джерел за темою дослідження, на підставі якого автором визначено коло невирішених та дискусійних питань, що потребують подальшого вивчення. Важливим є те, що більшість джерел датована останніми 5 роками, а сам аналіз чітко структурований та достатній за об'ємом.

У другому розділі, присвяченому матеріалам і методам дослідженням,

описаний дизайн клінічного дослідження з детальним описом досліджуваних груп, наведені характеристики використаних методів дослідження, серед яких клінічні, лабораторні, інструментальні, а також методи оцінки психологічного статусу вагітних. В розділі також викладені методи статистичної обробки результатів дослідження. Усі описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій, четвертий та п'ятий розділи містять інформацію про результати власних досліджень.

Зокрема, у третьому розділі наводяться результати ретроспективного етапу дослідження, який продемонстрував високу частоту наступних ускладнень: загрози переривання, гестаційної анемії, плацентарної недостатності на тлі ЗРП, прееклампсії, передчасного вилиття навколоплідних вод, передчасних пологів, слабкості пологової діяльності, збільшення крововтрати, дистресу плода, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, недоношеності та конюгаційної жовтяниці та частоти КР.

В четвертому розділі проаналізовані автором особливості перебігу вагітності та пологів у пацієток з HCV-інфекцією, які характеризуються достовірним збільшенням загрози переривання вагітності; частоти гестаційної, прееклампсії, плацентарної недостатності, внутрішньопечінкового холестазу вагітних; передчасного розриву плодових оболонок; передчасних пологів; дистресом плода а частота КР склала 22,5%.

Четвертий розділ ілюструє результати проспективного етапу дослідження та містить інформацію про стан дітей, народжених від матерів із HCV-інфекцією, який характеризується достовірним зниженням маси та довжини тіла, оцінки по шкалі Апгар; достовірно вищою частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці, гострого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Автором доведено, що показники стану новонародженого та перебіг раннього неонатального періоду мають кореляційний зв'язок з ускладненнями вагітності, а саме: зниження оцінки по Апгар з



передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією та загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологами.

П'ятий розділ, в якому також описуються результати проспективного етапу дослідження, містить детальну оцінку критеріїв ефективності впровадженого алгоритму ведення вагітних з HCV-інфекцією, зокрема, відмінності їх психологічного статусу, показників функціонування фетоплацентарного комплексу та власне рівнів акушерський та перинатальних ускладнень відносно пацієнток, ведення яких здійснювалося згідно із загальноприйнятим алгоритмом. Ефективність проведено алгоритму продемонструвала в III триместрі достовірне підвищення показників еритроцитів та гемоглобіну в загальному аналізі крові та гемоглобіну достовірне зниження показників амінотрансфераз (I групі вагітних було зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем; середні показники АЛТ були в 1,6 рази нижчими, ніж у групі порівняння (II група) в аналогічний період гестації, а АСТ - у 1,5 рази; достовірне зниження рівня ПАМГ; зниження рівня віремії, що призвело до достовірного зниження ризику вертикальної передачі інфекції 2,9 рази.

Використання запропонованої прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV інфекції дозволило автору знизити частоту загрози переривання вагітності в 1,8 рази, гестаційної анемії в 1,7 рази, плацентарної недостатності в 2,2 рази; передчасних пологів – у 3,5 рази; передчасний розрив плодових оболонок – в 2,4 рази; акушерських кровотеч – у 2,5 рази; дистреса плода – у 2,5 рази, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 рази.

Розділ шість, присвячений обговоренню отриманих результатів, містить детальний аналіз наявних взаємозв'язків між елементами даних, отриманих в

ході дисертаційного дослідження, а також співставлення згаданих результатів з даними сучасних дослідників.

Висновки, наведені в дисертаційній роботі, є структурованими, послідовними та достатньо детальними, повністю відповідають поставленим завданням та логічно впливають зі змісту роботи.

Формулювання практичних рекомендацій також є чітким, послідовним, детальним, та зрозумілим, що створює передумови для їх успішного впровадження у практику.

Публікації за матеріалами дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Чим обумовлена ефективність обраного алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV-інфекцією?
2. Чи вважаєте ви доцільним визначення і аналіз усіх показників кровотоку в маткових артеріях?
3. Чому обрана доза ацетилсаліцилової кислоти склала 150 мг та чому прийом препарату продовжувався до кінця вагітності?

#### **8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації було опубліковано 8 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України та 3 статті у виданнях, індексованих у базі даних Scopus).

Основні положення дисертаційної роботи та результати наукових досліджень доповідалися й обговорювалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю, організованими Національним університетом охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, 2022 р.), Асоціацією акушерів-гінекологів України (м. Ужгород та м. Київ, 2022, 2023 та 2024 рр).

#### **9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів,**

### **що виносяться на захист.**

Спільно з науковим керівником авторкою були сформульовані ідея проведення дослідження, мета і завдання дослідження. Авторка самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Запопадна Юлія Миколаївні особисто провела дослідження, що передбачало ретроспективний та проспективний етапи, здійснила відповідний збір та аналіз клінічного матеріалу, а також його обробку з формуванням досліджуваних груп.

Усі клінічні спостереження та обстеження протягом виконання дисертаційного дослідження здійснено самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка даних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, їх оформлення виконані автором самостійно.

В опублікованих за темою дисертаційного дослідження наукових роботах, що були в співавторстві, власне авторці належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, його статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Сумісно 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 Запопадної Юлії Миколаївни на тему ««Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією» було 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 є оригінальним.

#### **11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Основні положення дисертації та розроблений вдосконалений алгоритм ведення вагітних з алогенним плодом впроваджено у практичну роботу закладу третинного рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр».

Результати вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу, психологічного статусу, а також рівнів акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом внесені до програм лекцій, семінарських та практичних занять та активно використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології №1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

#### **12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.**

Дисертація Запопадної Юлії Миколаївни «Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією», відповідає паспорту спеціальності 222 «Медицина», науковій спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю разової спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертаційна робота Запопадної Юлії Миколаївни «Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства та гінекології, є закінченим науковим дослідженням, яке містить

нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу прегравідарної підготовки та комплексних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності у цій групі вагітних.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота «Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією», 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 авторка Запопадна Юлія Миколаївна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства  
і гінекології №1 Національного  
медичного університету  
імені О. О. Богомольця,  
доктор медичних наук, професор

Володимир ЛАКАТОШ

