

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук професора Лакатоша
Володимира Павловича
на дисертаційну роботу Мудрої Юлії Сергіївни
« Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом
удосконалення діагностики та лікування », подану 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.

Актуальність обраної теми дисертації

На думку ВООЗ, вірусний гепатит В є глобальною проблемою, яка зачіпає не тільки бідні країни, що розвиваються, а й країни провідних економік світу. В даний час вірусом гепатиту В інфіковано близько 250 мільйонів людей, причому останні два десятиліття поширеність інфекції перестала залежати від економічного статусу країни. Глобалізація та пов'язані з нею міграційні процеси призвели до того, що захворюваність на ВГВ у таких благополучних країнах Європи, як Італія, Німеччина, Франція, зросла за рахунок мігрантів та біженців з бідних країн, причому національні програми вакцинації в цих країнах не змогли запобігти поширенню гострої вірусної інфекції, особливо у групах високого ризику. Вірусний гепатит В вже перейшов у хронічну форму у понад 57 мільйонів людей у всьому світі, і майже 686 тисяч осіб щороку помирають від наслідків цієї хвороби — цирозу, раку печінки тощо. В Україні вірус продовжує поширюватись швидкими темпами.

Наявні сучасні дані щодо перебігу та наслідків хронічного вірусного

гепатиту В у вагітних суперечливі. Деякі автори стверджують, що загострення хронічного гепатиту В у вагітних частіше відбувається в першому та третьому триместрах, а зі збільшенням терміну гестації відзначається погіршення функції печінки і зростає ризик розвитку печінкової недостатності. Інші дослідники спостерігали більш тяжкий перебіг у другій половині вагітності або у перші місяці після пологів.

Вплив хронічної інфекції HBV у матері на кінець вагітності вивчено недостатньо. Опубліковані роботи з цієї теми суперечать одна одній. Деякі дослідження показують, що немає жодного зв'язку між наслідками вагітності та HBV у матері. Інші дослідження показали, що хронічна інфекція HBV не призводить до негативних перинатальних результатів, за винятком нижчих показників за шкалою Апгар у новонароджених.

При вираженій реплікації вірусу підвищується частота виникнення гестаційного цукрового діабету, порушень гемостазу, загрози переривання вагітності, гестозів, фетоплацентарної недостатності, і це призводить до підвищення ризику кровотеч під час пологів, передчасних пологів, несвоєчасного відходження навколоплідних вод, народження недоношених дітей.

Отже, дисертаційна робота Мудрої Ю.С. безперечно присвячена актуальній проблемі акушерства та гінекології – оптимізації системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

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» (номер державної реєстрації 0118U001138, термін виконання: 2018-2021 роки).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Провівши оцінку найважливіших здобутків дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну:

- розширені наукові дані 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, порушеннями нестійкої рівноваги системи гемостазу у протромботичний бік, ендотеліальною дисфункцією, зниженням якості життя та психосоматичними розладами (тривога та депресія), що дозволило запропонувати нові фактори ризику, розробити алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В;
- отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму ведення жінок з вірусним гепатитом В на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, психокорекцію, медикаментозну терапію.

Теоретичне значення результатів дослідження

- Проведені дослідження дозволяють науково обґрунтувати можливість профілактики акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, що має теоретичне значення для зниження частоти ускладнень гестації та їх негативних наслідків у жінок групи високого ризику.
- Поглиблене вивчення механізмів акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В дозволяє більш ефективно проводити лікувально-профілактичні заходи та покращити результати вагітності у такої категорії жінок.

Практичне значення результатів дослідження

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є:

- запропоновано фактори ризику запропоновано фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В з оцінкою у балах кожного з них, розрахунок сумарної кількості балів і порівняння її з пороговим критерієм дозволяє віднести пацієнтку у групу підвищеного ризику;
- розроблено та впроваджено оптимізовану тактику ведення пацієнток з вірусним гепатитом В на етапах до та при вагітності, включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, оцінку ступеня ризику ускладнень вагітності, консультацію психолога, за необхідності психокорекцію, медикаментозну терапію.

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 обстежено 126 пацієнток. 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 програм статистичного аналізу Staistica та Microsoft Exel. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливо ілюструють отримані результати. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Представлені у роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовою і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Дисертацію викладено на 187 сторінках друкованого тексту формату А4, з яких 150 сторінок займає основний текст.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

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.

Особливої уваги заслуговують наступні висновки:

У переважної більшості (67,4 %) вагітних з вірусним гепатитом В діагностують фазу неактивного носійства, у 27,9 % - реплікативну фазу. Специфічних клінічних проявів гепатиту не відмічалось, проте 66,3 % жінок висувала скарги на втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %), зниження апетиту (22,1 %). Серед лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту В найчастіше (17,4 %) відмічають АРРІ у інтервалі 0,7-1, у 15,1 % - гепатомегалія, у 10,5 % - вірусне навантаження більше 105 коп/мл, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось підвищення АЛАТ у 1,5 разу і вище.

Для вагітних з гепатитом В характерна висока частота 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, у 25,8 % - надмірні стреси). У 44,2 % вагітних спостерігаються акушерські та перинатальні ускладнення: найчастіше ранній гестоз (30,2 %), загроза переривання вагітності (29,1 %), плацентарна дисфункція (31,4 %), гестаційний діабет (17,4 %), анемія (29,1 %), дистрес (26,7 %) та затримка росту плода (14,1 %), багатоводдя (17,4 %). У 16,3 % пацієнток - передчасні пологи, надмірна крововтрата – у 15,1 %. 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.

Вагітні з вірусним гепатитом В характеризуються нестійкою рівновагою системи гемостазу (взаємокомпенсовані зміни про- та протикоагуляційних факторів). Акушерські і перинатальні ускладнення при гепатиті В асоціюються з порушеннями цієї рівноваги: при відносній тромбоцитопенії підвищення індексів анізоцитозу і суттєве зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів, що відображає протромботичну направленість системи гемостазу, яка підтверджується і зростанням вмісту D-димеру. Маркерами ендотеліальної дисфункції є підвищення концентрації фактора фон Вілебранда, знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1.

Акушерські і перинатальні ускладнення у вагітних з вірусним гепатитом асоціюються зі зниженою якістю життя. За опитувальником WHOQOL-BREF найнижче респондентки оцінюють сферу фізичного здоров'я (зниження на 40 %). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин зниження на 23,6 та 28,7 %. Значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я. Згідно опитувальника CLDQ знижена якість життя за доменами «абдомінальні симптоми» ($4,18 \pm 0,33$ балу) та «тривожні почуття» ($3,41 \pm 0,21$). За шкалою HADS при акушерських і перинатальних ускладненнях тривога відмічається у 60,5 % вагітних, у 15,8 % - клінічно виражена, у 44,8 % діагностують депресію, у 5,3 % - клінічно виражену.

До факторів ризику акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В відносяться показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції, тяжкість перебігу гепатиту, шкідливі звички та порушення здорового способу життя, зниження якості життя та порушення психоемоційного стану (тривога і депресія), наявність баквагінозу. Підрахунок суми балів за цими показниками дозволяє відносити пацієнтку до групи підвищеного акушерсько-перинатального ризику.

Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В полягає у застосуванні диференційованої тактики до 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 глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6, пероральні та вагінальні пробіотики. Застосування запропонованої тактики знизити частоту ускладнень: плацентарної недостатності, дистресу та затримки росту плода, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України, відображають зміст роботи.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Як і для чого Ви використовували метод експертних оцінок?
2. Яка специфічність лікувально-профілактичного комплексу відносно вірусного гепатиту В? Чи може цей комплекс використовуватись при інших захворюваннях печінки у вагітних?
3. Які методи психопрофілактики Ви використовували?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті: 3 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку МОН України, 1 стаття у періодичному науковому виданні, що індексується в Scopus.

Основні положення дисертації та результати наукових досліджень повідомлені й обговорені на науково-практичних форумах: 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).

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

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником Савченком Сергієм Євгенійовичем. Автор самостійно провела патентний та інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дослідження, обрала методи дослідження та розробив його дизайн.

Мудра Ю.С. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено при виконанні дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнток за формою, що затверджена біомедичною експертизою. Аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, оформлення розділів роботи проведені автором самостійно.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, Мудрій Ю.С. належить провідна роль у зборі первинного матеріалу, його статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, підготовці статей до друку. Спільно з науковим керівником обговорено та узагальнено наукові положення дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної
добросовісності (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 ступеню 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.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

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

Результати вивчення патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології і репрдуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

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

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 (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яке 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

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:

професор кафедри акушерства
і гінекології №1

Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

В. П. Лакатош

