

**ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

професора кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Видиборця Станіслава Володимировича на дисертаційну роботу Наумчик Олени Миколаївни «Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з тромбоцитопеніями», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно наказу ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» від 06.03.2023 № 25-33/1/37, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми дисертації.

Зниження материнської смертності є нагальним питанням світової медицини. UNICEF, ВОЗ та інші світові партнерські організації співпрацюючи з урядами країн докладають зусиль з метою прогресу в допомозі матерям та новонародженим, задля досягнення мети – світового рівня материнської смертності 70 на 100 000 живонароджених до 2030 року. З 2000 по 2020 роки цей показник знизився з 342 до 223 випадків на 100 000 живонароджених, згідно міжвідомчої оцінки ООН. В 2021 році в США за даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention) сталося 1205 випадків материнської смерті, що більше, ніж у 2020 році – 861 та 2019 році – 754 відповідно. Показник материнської смертності склав 32,9 на 100 000 живонароджених, є найвищим з 1965 року у США та найвищим серед високорозвинених країн. У Франції, Великій Британії, Канаді - 8, 10, 11 на 100 000 живонароджених відповідно ретроспективно в 2020 році згідно даних ВОЗ. Серцево-судинні захворювання, в тому числі ТЕЛА, неконтрольована кровотеча та ускладнення гіпертензивних станів – лідери серед причин, пов’язаних з вагітністю у США за даними CDC.

В Україні даний показник склав 42,7 на 100 000 живонароджених у 2021 році згідно даних Державної служби статистики України, це 116 випадків

материнської смерті, в тому числі з прямих акушерських причин – 23, з непрямих – 93, та 6 випадків смерті матері від зовнішніх причин. Для порівняння у 2020 році показник материнської смертності становив 18,7 на 100 000 живонароджених, у 2019 році – 14,9 на 100 000 живонароджених.

Вплив гематологічних проблем на фертильність, вагітність, післяпологовий період є значним. Тромбози і кровотечі залишаються лідерами серед причин материнської смерті. Досягнення в медицині та акушерській допомозі дають надію на виживання плоду та благополуччя матері. У вирішенні складних клінічних ситуацій успіх можливий тільки за умови злагодженої роботи мультидисциплінарної команди, залученої до допомоги вагітній. Гематологів запрошують на консультацію вагітної найчастіше з причини тромбоцитопенії, особливо походження якої, не пов'язане з вагітністю. Близько 10% вагітних стикнеться з проблемою тромбоцитопенії при вагітності з різноманітних причин. Для покращення акушерських та перинатальних результатів в групі жінок з тромбоцитопенією при вагітності вірна та своєчасна диференціальна діагностика, планування лікування та багаторазова оцінка його ефективності, прорахунок ризиків як для матері, так і для плоду та новонародженого є вкрай важливими. Розробка і застосування алгоритмів диференціальної діагностики, алгоритмів ініціації та схем лікування із залученням сучасних фармакологічних засобів необхідні для покращення результатів. Органічно вливається в науковий напрямок сучасних досліджень в акушерстві і перинатології дисертаційна робота Наумчик О.М. Її актуальність є беззаперечною.

Мета роботи.

Знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з тромбоцитопеніями шляхом розробки комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи «Розробка алгоритму захисту репродуктивного та кардіального здоров'я у жінок групи високого ризику патології магістральних судин та коронарних артерій»,

яка виконувалась у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», № держреєстрації: 0119U000147.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність.

Ретроспективний аналіз включав роботу з відібраними 155 історіями вагітності і пологів жіноч, яким надавалась допомога в акушерській клініці Інституту в період 2008 – 2018 роки. В клініко-статистичний аналіз включені дані 88 породіль та новонароджених, до яких застосувалися традиційні схеми диференційної діагностики і альтернативне лікування. Серед контрольної групи породілі з гестаційною тромбоцитопенією склали 28 (31,8%) та 60 (68,2%) породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Дослідною групою стали 78 породіль з тромбоцитопеніями. Розподіл був таким: з ГТ 56 (71,8%), з імунною тромбоцитопенією - 22 (28,2%) жінки, з тяжким перебігом ІТП 6 (27,3%) жінок.

Згідно дизайну дослідження кількість включених вагітних та повнота їх обстеження є достатньою для отримання достовірних результатів, формування відповідних висновків та практичних рекомендацій.

Статистичний аналіз проведений із застосуванням системи SPSS 13.0 for Windows, яка дає можливість отримання достовірних показників в роботі з невеликою кількістю даних і з даними, які значно відрізняються між собою за чисельністю. Обробка отриманих даних відбувалась за допомогою параметричних та непараметричних методів обробки даних, оцінки достовірності відмінностей середніх арифметичних величин вибірок. Відмінності між групами вважали достовірними у разі $p < 0,05$.

З метою оцінки сучасного стану проблеми проаналізовані дані 159 сучасних літературних джерел, переважна більшість з яких - актуальні статті в авторитетних виданнях галузі протягом останніх семи років. Доведена актуальність теми, обґрунтована необхідність досліджень згідно дизайну задля досягнення поставленої мети та виконання визначених завдань.

Усі наукові висновки, положення, рекомендації, сформовані на основі отриманих результатів, слід вважати обґрунтованими і достовірними.

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.

Дисертантка в роботі пропонує рішення нагальних науково-практических завдань. Вперше представлені алгоритми: диференціальної діагностики гестаційної від імунної тромбоцитопенії, алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії з поетапним застосуванням всіх сучасних фармакологічних засобів, врахуванням відповіді на лікування.

Оцінка психоемоційного стану та якості життя у вагітних з тромбоцитопенією при вагітності проведено вперше. Оцінка якості життя використовується як інтегральний показник якості лікування. Новітнім є застосування копінг-стратегій з аналізом їх ефективності та формуванням індивідуальної стратегії подолання.

Фетоплацентарний комплекс всебічно та вперше для даної групи вагітних оцінений шляхом дослідження доплерометричних параметрів, гормональних показників, морфології структур.

Дослідження системи згортання крові з акцентом на тромбоцитарну ланку за умови зменшення кількості основних її формених елементів є новим.

Питання дослідження антитромбоцитарних антитіл є дискутабельним в світових джерелах, тому отримані дані мають як наукову значимість, так і практичну цінність.

Практичне значення отриманих результатів.

Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики тромбоцитопенії при вагітності дозволяє лікарям первинної ланки провести первинну діагностику та скласти подальший план ведення та консультування вагітної. Лікарі вторинної та третинної ланок на його основі можуть виробити план ведення та визначити критерії старту лікування.

Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії включає показання до ініціації терапії та поетапний перелік всіх сучасних фармакологічних засобів, дозволений для застосування у вагітних з оцінкою ефективності та прорахунком ризиків.

Ефективність алгоритмів доведена дисертантом у дослідженнях, їх застосування дозволяє покращити акушерські та перинатальні результати.

Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.

Результати дисертаційного дослідження в повному обсязі опубліковані у 4 статтях наукових фахових виданнях України у співавторстві, 1 одноосібній статті у науковому фаховому виданні України, зарубіжному виданні, 1 публікації у виданні, віднесеному до третього квартилю (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank, 3 опублікованих тезах. Результати досліджень доповідалися та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2019 р.), доповідь отримала диплом II ступеню; науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» присвяченій 10 річниці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ, 2019 р.); VI Міжнародному конгресі з гемостазіології, анестезіології і інтенсивної терапії Black Sea Pearl (Одеса, 2019 р.), науково-практичній конференції «Кейс-марафон: вагітність та пологи» (Київ, 2021 р.).

Структура та зміст дисертації.

Дисертація викладена на 191 сторінці тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 159 посилань, з додатками займає 23 сторінки. Робота ілюстрована 25 таблицями, 38 рисунками, які займають 27 сторінок.

У вступі дисертант обґруntовує актуальність проблеми, визначає мету та завдання дослідження, вказує об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлює наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, описує особистий свій внесок.

Розділ перший (огляд літератури) присвячений аналізу проблеми на основі даних 159 літературних джерел, більшість з яких англомовні публікації за

останні сім років. Проблема тромбоцитопенії у вагітних та новонароджених широко освітлена у світових виданнях. Дисертантом визначені питання, що мають науковий інтерес, потребують дослідження. Матеріал поданий послідовно та впорядковано, проілюстрований клінічними кейсами.

В другому розділі визначені об'єкт та предмет дослідження, матеріали та методи, дизайн дослідження, вказані критерії включення та не включення. Повно описані використані методики, що дозволили отримати актуальні, якісні та інформативні результати. Наведені способи обробки статистичних даних.

Третій розділ присвячений результатам клініко-статистичного аналізу даних історій вагітності і пологів жінок, що проходили консультування та лікування в акушерській клініці Інституту за 10 років. Виявлено стійка тенденція до щорічного збільшення кількості пацієнток з тромбоцитопенією. Визначені особливості перебігу вагітності, пологів, післяполового періоду, періоду адаптації новонароджених від матерів з тромбоцитопенією. Тяжка тромбоцитопенія при вагітності є фактором ризику геморагічних ускладнень як для матері, так і для новонародженого, ряду ускладнень з боку плода та новонародженого. У розділі визначені основні напрямки для покращення акушерських та перинатальних результатів.

Четвертий розділ присвячений дослідженню показників психоемоційної сфери та якості життя вагітних з тромбоцитопенією. Виявлені домінуючі емоції, для вагітних з тяжкою тромбоцитопенією, ними стали – страх та горе. Вагітні з тяжким перебігом більш склонні до агресивної та тривожної поведінки. Актуальним та сучасним є визначення якості життя як інтегрального показника якості лікування та порівняння даних до та після застосування розроблених алгоритмів. Індивідуальний ефективний психологічний супровід вагітності здійснений шляхом коуч-сесій та вироблення особистісних стратегій подолання.

У п'ятому розділі проаналізований тромбоцитарний гемостаз. У вагітних з гестаційною тромбоцитопенією визначена адекватна відповідь на індуктори агрегації, при імунній тромбоцитопенії знижена пропорційно до кількості тромбоцитів.

Антитромбоцитарні антитіла виявлені в 85,6% жінок з верифікованою імунною тромбоцитопенією, при цьому відсутня кореляція з тяжкістю перебігу. Дослідження антитромбоцитарних антитіл виявило недостатню чутливість та специфічність методу.

У **шостому розділі** представлені результати повного аналізу структури та функціонування фетоплацентарного комплексу.

Встановлений зв'язок між погіршенням показників доплерометрії та психоемоційним станом у вагітних з тяжкою тромбоцитопенією.

Отримані показники гормонів фетоплацентарного комплексу свідчать про плацентарну дисфункцію при тяжкому перебігу тромбоцитопенії, що підтверджується особливостями структур плацент при морфологічному дослідженні. Вагітні з тяжким перебігом імунної тромбоцитопенії достовірно відносяться до групи ризику розвитку плацентарної дисфункції.

У **сьомому розділі** представлені розроблені алгоритм диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії при вагітності та алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії, доведена їхня ефективність, проілюстрована описом клінічного кейсу із їх застосуванням.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведений логічно, структуровано, всі твердження аргументовані, отримані результати порівняні з літературними даними.

Сформульовані **висновки** обґрунтовані, відповідають завданням дослідження. **Практичні рекомендації** доступні для виконання.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросесності.

Перевірка результатів дисертаційної роботи не виявлено фактів академічного plagiatu, фабрикацій, фальсифікацій та інших ознак академічної недобросесності (довідка №8 від 10 січня 2023 року).

Зауваження.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи в цілому та окремих розділів немає. Несуттєві граматичні та стилістичні помилки виправлені

дисертантом. Зауваження щодо оформлення посилань по тексту дисертації враховано та виправлено дисертантом у відповідності до Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 Про затвердження Вимог до оформлення дисертації.

В ході рецензування роботи виникли наступні питання до пошукача:

1. Які критерії призначення терапії вагітним із імунною тромбоцитопенією?
2. На Вашу думку, якими слід вважати за безпечні показники тромбоцитів у вагітних?
3. Стисло викладіть, як на Вашу думку, повинно виконуватися спостереження за новонародженим від матері з тромбоцитопенією та яка вірогідність виникнення тромбоцитопенії новонародженого?

Висновок про відповідність вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Наумчик Олени Миколаївни «Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з тромбоцитопеніями», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною наукової працею, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Дисертантом виконані всі поставленні завдання та сформульовані відповідні висновки. Використання запропонованих алгоритмів є ефективним у покращенні акушерських та перинатальних показників, якості життя у вагітних з тромбоцитопеніями.

Актуальність, методичний рівень, обсяг досліджень, наукова новизна, теоретичне та практичне значенням отриманих результатів, обґрунтування висновків та практичне значення дисертації відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, вимогам щодо оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України №40 від 12 січня 2017 року та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Здобувач Наумчик Олена Миколаївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н, професор

Видиборець С.В.

