

## **ВІДГУК**

**рецензента, доктора медичних наук, професора Загородньої Олександри Сергіївни на дисертаційну роботу «ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ЕКСТРЕМАЛЬНО РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ТЛІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ» подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О.Богомольця №551 від 27.11.2025 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»**

### **Актуальність обраної теми**

Хоріоамніоніт, як інфекційно-запальне ураження плодових оболонок, плаценти та амніотичної рідини, є однією з ключових акушерських проблем, особливо в контексті дуже раних передчасних пологів – пологів до гестаційного терміну 28 тижнів. Частка таких пологів не перевищує 10% всіх пологів, втім витрати на виходжування екстремально недоношених перевищують 90% всього бюджету неонатальних відділень. Не менш важливою є соціальна складова – недоношений з критично низькою масою тіла це випробовування для родини, лікарів та всього суспільства. Для прогнозу такого новонародженого дуже важливим є не лише гестаційний термін (хоча кожен день пролонгування вагітності збільшує шанси на виживання на 1%), але і супутнє інфікування. Останнє набуває особливої актуальності з огляду на те, що провідним патогенетичним механізмом передчасної пологової діяльності в екстремально недоношені терміні є саме інфекційно-запальний процес.

Актуальність теми зумовлена, зокрема, і тим, що значна частина (до 60%) випадків хоріоамніоніту має субклінічний перебіг — без явних симптомів, що ускладнює діагностику. Класичні мікробіологічні методи

мають обмежену чутливість через низьке навантаження патогенів і їх нерівномірний розподіл, а часто запалення виникає без виявленого збудника, що підтверджується морфологічними та молекулярними дослідженнями.

Сучасні клінічні настанови наголошують на ранньому виявленні внутрішньоутробного запалення та оцінці шийки матки. Так, перспективними для прогнозування хоріоамніоніту є такі біомаркери, як інтерлейкін 6, прокальцитонін, С-реактивний протеїн та білки теплового шоку HSP60 і GroEL. Вони дозволяють виявити запалення задовго до появи клінічних ознак.

Дисертаційну роботу Ярошук О.Б. присвячено вирішенню актуального наукового завдання сучасної акушерської допомоги - удосконаленню ведення вагітних із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів шляхом розроблення та валідації моделі прогнозування розвитку внутрішньоутробного інфікування, заснованої на інтеграції клінічних, лабораторних, ультразвукових та морфологічних показників.

### **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи за темою «Актуальні питання гомеостазу, репродуктивного потенціалу, взаємозв'язку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, удосконалення методів прогнозування, діагностики та профілактики акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань, вивчення впливу здоров'я матері на плід та новонародженого» (державний реєстраційний №0122U001307, 2022-2024 роки) кафедри акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

### **Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій**

## **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Структура дисертаційної роботи складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертаційну роботу викладено на 163 сторінках машинописного тексту, виклад матеріалу логічний та структурований, з дотриманням усіх вимог академічної доброчесності та доказової медицини. Матеріал дисертації ілюстровано 31 таблицею та 24 рисунком. Список використаних джерел включає 139 посилань. Дисертацію оформлено у вигляді рукопису, державною мовою. Оформлення дисертаційної роботи відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Рукопис дисертації містить титульну сторінку, розширену анотацію державною та англійською мовами, список публікацій здобувача, вступ з обґрунтуванням актуальності обраної теми дисертаційного дослідження, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами НДР. Дисертанткою методологічно вірно сформульована мета дослідження, з якої логічно випливають поставлення перед дисертаційним дослідженням задачі, сформульована наукова новизна роботи, її практичне значення, наведені дані щодо впровадження отриманих результатів у практичну медицину, зазначений особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об'єм і структура дисертації.

**РОЗДІЛ 1** присвячено сучасним поглядам на поширеність передчасних пологів, особливо – дуже ранніх передчасних, їх неонатальним та соціальним наслідкам. За даним вивчених літературних джерел проведено порівняння частоти передчасного розродження в Україні та світі. Розглянуто основні етіологічні чинники передчасної пологової діяльності, зокрема – септичного

та асептичного запалення. Часто центральним клінічним синдромом виступає хоріоамніоніт, що часто перебігає субклінічно, але асоціюється з високим ризиком для матері (ендометрит, сепсис, кровотечі) та плода (синдром фетальної запальної відповіді, сепсис, неврологічні ускладнення). В розділі наведено сучасні підходи до діагностики хоріоамніоніту, чутливості та точності рутинних маркерів – показників гемтограми, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну. Динамічний моніторинг цих маркерів має вирішальне значення для прогнозування та вибору тактики ведення.

Автор обґрунтовано демонструє, що саме хоріоамніоніт є одним із провідних чинників перинатальної та неонатальної захворюваності й смертності як у світі, так і в Україні. Висвітлення глобальних та регіональних статистичних даних, а також посилення на рекомендації ВООЗ і МОЗ України, підкреслюють практичну значущість теми для клінічної медицини та охорони здоров'я.

**РОЗДІЛ 2** присвячено клінічній характеристиці пацієнтів та методам дослідження, що використовувалися в дисертаційному дослідженні. В розділі докладно висвітлені питання клінічної характеристики пацієнтів, логіку розподілу їх на групи спостереження, обґрунтовані та зрозуміло висвітлені методологічні підходи та дизайн дослідження.

Описано порядок та техніку виконання клінічних, лабораторні та морфологічні методів дослідження, а також метод психоемоційної оцінки вагітних. Підкреслено, що дослідження виконано з дотриманням Гельсінської декларації, біоетичних протоколів та за обов'язкової інформованої згоди пацієнток. Розділ демонструє, що дослідження було ретельно сплановане й проведене за міжнародними стандартами, з чітким визначенням груп, критеріїв включення/виключення, біомаркерів та морфологічних ознак. Розділ завершується викладенням підходів до статистичної обробки результатів дослідження. В підрозділі наводяться дані, щодо статистичної репрезентативності та співставної груп спостереження, а

отже дані, які отримані в дисертаційному дослідженні є релевантними та можуть бути достовірно екстрапольовані на генеральну сукупність пацієнток, що проходять лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. В розділі 2 у повній мірі розкривається дизайн дисертаційного дослідження та відповідність його вимогам доказової медицини.

**РОЗДІЛ 3** присвячено викладу результатів власних досліджень, в яких вивчено клініко-статистичну характеристику груп. Зокрема, показано, що в групі 1 найвища частота субклінічного хоріоамніоніту, передчасного розриву оболонок, високі рівні лейкоцитів і С-реактивного протеїну, найбільша частка госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії. В групі 2 показники запалення й ускладнень знижуються, але залишаються значними. В групі 3 запальний компонент мінімальний (субклінічний хоріоамніоніт, більшість пологів спонтанні. Показано тенденція до зниження рівні лейкоцитів і С-реактивного білка зі збільшенням гестаційного віку, що відображає зменшення ролі системного запалення. Багатофакторна логістична регресія підтвердила незалежну роль лейкоцитів і С-реактивного протеїна як предикторів хоріоамніоніту.

**РОЗДІЛ 4** присвячено клінічній характеристиці пацієнток у групах дослідження та контролю й показує, як саме відрізнялися жінки з високим ризиком екстремально ранніх передчасних пологів від здорових вагітних. Ці дані підтверджують результати ретроспективного аналізу та уточнюють роль внутрішньоутробного інфікування, морфологічних змін плаценти й системних запальних маркерів. Зокрема, показано, що в основній групі частіше зустрічалися ожиріння та надлишкова маса тіла, тоді як у контролі — дефіцит маси. Розділ показує, що жінки з ризиком екстремально ранніх передчасних пологів мають комплекс несприятливих характеристик: укорочена шийка матки, підвищені запальні маркери (CRP, IL-6, GroEL),

частіше ожиріння та нижчий соціальний статус. Це формує уразливий контингент, у якого внутрішньоутробне запалення виступає ключовим механізмом запуску передчасних пологів.

**РОЗДІЛ 5** присвячено морфологічному дослідженню плацент у жінок із передчасними та доношеними пологами з точки зору гістологічних змін плацентарного комплексу, наявності і ступіню хоріоамніоніту за міжнародними критеріями Amsterdam Consensus.

В основній групі ознаки хоріоамніоніту виявлено у 76% жінок (переважно при передчасних пологах). У контрольній групі хоріоамніоніт зустрічався значно рідше (19%). Загалом у 52,5% усіх обстежених були морфологічні ознаки запалення, при передчасних пологах хоріоамніоніт реєструвався у 92% випадків, проте навіть при доношених вагітностях запальні зміни зустрічалися у 72% випадків із хоріоамніонітом, що свідчить про можливість латентного або субклінічного запалення. Цей розділ фактично доводить, що морфологічна оцінка плаценти має бути включена до комплексних моделей прогнозування ризику передчасних пологів, бо саме вона підтверджує патогенетичний зв'язок між запаленням і реалізацією пологів.

**РОЗДІЛ 6** присвячено побудові та валідації прогностичної моделі ризику екстремально ранніх передчасних пологів. Створено багатофакторну логістичну модель, яка дозволяє передбачати ризик передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування. Модель включає 9 незалежних факторів — коротка шийка матки, підвищені рівні С-реактивного протеїну, ІЛ-6, прокальцитоніну, лейкоцитів, білків теплового шоку, високий кортизол та психоемоційний дистрес. Розділ показує, що поєднання клінічних, лабораторних, гормональних і психоемоційних маркерів дозволяє створити точну модель прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів. Вона може бути інтегрована у практику як калькулятор ризику для персоналізованого ведення вагітних.

**РОЗДІЛ 7** присвячений аналізу та викладу узагальнених результатів власних досліджень, обговоренню їх з аналогічними світовими публікаціями.

Отримані результати власних досліджень проілюстровано таблицями, які спрощують сприйняття даних описової та порівняльної статистики у досліджуваних групах хворих. Кожний розділ власних досліджень закінчується проміжними висновками, які коротко резюмують викладений матеріал та допомагають сформулювати правильне уявлення про результати дисертаційного дослідження.

Сформульовані дисертантом висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження. та повністю відповідають меті на поставлених задачах дослідження, є конкретними, логічними, підтверджені використанням сучасними методів статистичного аналізу. Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись для удосконалення надання допомоги вагітним з ознаками внутрішньоматричного інфікування.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.**

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з яких 2 статті, віднесено до категорії «Б», та одна стаття - до категорії SCOPUS, включених до переліку наукових фахових видань України з відповідного наукового напрямку, рекомендованих МОН України.

### **Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.**

Вперше обговорено явище градієнта запальної відповіді залежно від гестаційного віку, а також з нових позицій обговорено значення лейкоцитозу

та високої концентрації С-реактивного протеїну як незалежного предиктора хоріоамніоніту. Вперше продемонстровано чітку кореляцію між зменшенням запалення та покращенням неонатальних результатів. що пацієнткам з різними причинами неплідності (овуляторним, трубно-перитонеальним та чоловічими) властивими є різні риси репродуктивного та соматичного анамнезу, різний середній вік, особливості способу життя та поведінки.

Встановлено, що морфологічно підтверджений хоріоамніоніт є ключовим предиктором передчасних пологів, вперше показано зв'язок морфологічних змін із лабораторними та психоемоційними показниками, а також описано три клінічні категорії, що відображають різні варіанти перебігу вагітності.

### **Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Ярошук О.Б. є повністю обґрунтованими і базуються на достатньому обсязі власних клінічних досліджень, підтверджуються використанням високочутливих методів статистичного аналізу.

Автором використані сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завдань. Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні із суворим дотриманням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень є достатньою для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними та такими, що можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність. За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 7 висновків, які в повній мірі розкривають та відповідають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи та є

обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного здобувачем дослідження, є достатньо обґрунтованими та достовірними.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Практичне значення наведених в дисертаційній роботі результатів полягають у розробці протоколу для ведення пацієнток з ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів. Зокрема, вагітним на терміні з 22 до 28 тижнів з клінічними ознаками загрози передчасних пологів рекомендовано провести: клінічне обстеження, транс вагінальну цервікометрію, визначення рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, лейкоцитів, кортизолу, оцінити психоемоційний стан за Единбурзькою шкалою.

Результати дисертаційного дослідження будуть використаними в навчальному процесі на кафедрах Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту.

### **Висновок**

Дисертаційна робота здобувача Ярошук Олени Борисівни «Прогнозування успішності ведення вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною

науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Здобувачу вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Ярошук Оленою Борисівною запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання – покращення результатів ведення вагітності на тлі внутрішньоутробного інфікування.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлено в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертаційна робота Ярошук Олени Борисівни «Прогнозування успішності ведення вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Здобувач Ярошук Олена Борисівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Рецензент:

Доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри акушерства  
та гінекології №1

НМУ імені О.О. Богомольця

Олександра ЗАГОРОДНЯ