

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора Дубоссарської Юліанни Олександрівни на дисертаційну роботу Тимощук Катерини Володимирівни «Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок», 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 від 26.09.2025 року № 2 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність обраної теми

Проблема передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО) залишається однією з ключових і водночас найскладніших у сучасному акушерстві, адже саме цей стан зумовлює значну частку передчасних пологів і перинатальної патології. За результатами міжнародних публікацій, ПРПО ускладнює 2–3 % усіх вагітностей, однак саме на нього припадає до 40 % випадків передчасного розродження. У кожної третьої вагітної з недоношеною гестацією формується інтраамніотичне інфікування, що створює серйозну загрозу для життя матері й плода.

Одним із найтяжчих наслідків ПРПО є хоріоамніоніт — запальний процес у плодових оболонках, пуповині і плаценті, який часто має безсимптомний або малосимптомний перебіг. Відсутність клінічних та лабораторних ознак на початку захворювання (гіпертермії, тахікардії у плода, лейкоцитозу та зсуву лейкоформули вліво у загальному аналізі крові вагітної, гнійних виділень з цервікального каналу) ускладнює своєчасну діагностику, що обмежує можливості ефективного лікування. Саме тому особливої актуальності набуває пошук доклінічних маркерів хоріоамніоніту, які дозволяють розпізнати наявність запалення до появи клінічних симптомів.

Низка сучасних досліджень доводить, що біохімічні показники амніотичної рідини, зокрема рівні глюкози та креатиніну, можуть відображати метаболічні зрушення в плідних оболонках і слугувати ранніми предикторами інфекційного процесу. Їх комплексна оцінка разом із морфологічними змінами плаценти здатна підвищити точність ранньої діагностики та своєчасність акушерської тактики.

В Україні, попри досягнення у галузі перинатальної медицини, не використовуються рутинно стандартизовані підходи до виявлення імовірного та підтвердженого хоріоамніоніту у жінок із ПРПО, що призводить до неоднозначності клінічних рішень — від невиправданого розродження до затримки початку антибактеріальної терапії. Вдосконалення діагностичних алгоритмів дасть змогу уникнути зайвих втручань, продовжити вагітність у безпечних умовах та зменшити перинатальні ризики.

Соціально-медична значущість проблеми очевидна: передчасні пологи залишаються головною причиною неонатальної смертності у світі, а в умовах воєнного та післявоєнного періодів питання збереження життя кожного новонародженого набуває особливого державного пріоритету. Тому встановлення достовірних доклінічних критеріїв хоріоамніоніту є важливим етапом підвищення якості акушерської допомоги, покращення перинатальних результатів та збереження репродуктивного здоров'я жінок в Україні.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження Тимощук К.В. виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця на тему: «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки з урахуванням медичних та соціальних наслідків» (0119U103879), яка затверджена Вченою радою університету.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Дисертаційна робота Тимошук К.В. має чітко продуману структуру та повністю відповідає встановленим вимогам до науково-кваліфікаційних праць. До її змісту входять анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд сучасних літературних джерел, розгорнутий опис об'єкта, предмета, мети, завдань і методів дослідження, чотири розділи власних клінічних спостережень, аналітичний розділ, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

Загальний обсяг дисертації становить 156 сторінок друкованого тексту, з яких 122 сторінки відведено основній частині. У роботі наведено 15 таблиць і 1 рисунок, які наочно відображають результати проведених клінічних, лабораторних, гістологічних та біохімічних досліджень.

Бібліографічний список містить 163 джерела, серед яких 46 подано кирилицею та 117 — латиницею, що підтверджує глибоке опрацювання авторкою сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових публікацій. Текст дисертації вирізняється науковою українською мовою, чіткою логікою викладення, послідовністю та високим рівнем наукової аргументованості.

Розділ 1 присвячений ґрунтовному аналітичному огляду літературних джерел, що відображають сучасний стан вивчення проблеми. У ньому подано узагальнені дані щодо частоти виникнення ПРПО, поширеності інфекційно-запальних ускладнень, зокрема хоріоамніоніту, а також визначено основні фактори ризику його розвитку.

Авторка детально аналізує механізми патогенезу захворювання, приділяючи особливу увагу ролі висхідного мікробного інфікування, цитокіновій активації, порушенням імунного та ендотеліального балансу, а також процесам епітеліально-мезенхімальної трансформації у структурах плодових оболонок. Така глибина аналізу свідчить про високий рівень теоретичної

підготовки дисертантки Тимощук К.В. та здатність системно узагальнювати складні біологічні процеси.

Окрему увагу приділено сучасним підходам до ранньої діагностики хоріоамніоніту, зокрема оцінці лабораторних і біохімічних маркерів — С-реактивного білка та прокальцитоніну в сироватці крові, глюкози та креатиніну в амніотичній рідині. Наведено аналіз актуальних міжнародних клінічних настанов (ACOG, RCOG, FIGO, WHO, 2020–2023 pp.), що регламентують сучасну тактику ведення вагітних із ПРПО.

У розділі також відображено дискусійні аспекти сучасної акушерської практики: питання діагностики хоріоамніоніту, вибору оптимального терміну розродження, доцільності пролонгації вагітності та особливостей раціональної антибактеріальної терапії.

Загалом огляд літератури відзначається логічною структурою, комплексністю та повнотою викладення матеріалу, охоплюючи ключові етапи проблеми — від етіологічних чинників і патогенетичних механізмів до практичних підходів у клінічній діагностиці й лікуванні. Розділ демонструє глибоку обізнаність дисертантки з темою та її орієнтацію у сучасних тенденціях розвитку перинатальної медицини.

РОЗДІЛ 2 містить розгорнутий опис організації та методологічних засад проведеного дослідження, критерії включення та виключення 186 пацієнток з ПРПО до груп дослідження та 60 жінок з нормальною вагітністю та фізіологічними пологами — до групи контролю, принципи формування клінічних підгруп і характеристику використаних методів.

У цьому розділі детально викладено клініко-лабораторні підходи, які охоплюють аналіз соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, перебіг поточної вагітності, частоту супутньої патологій, а також оцінку гіпертермії в динаміці, бактеріурії та інших маркерів інфекційного

процесу. Подано докладний опис методик дослідження амніотичної рідини, морфологічного й імуногістохімічного вивчення плаценти, пуповини та плодових оболонок. Значну увагу приділено методам статистичної обробки отриманих даних.

РОЗДІЛ 3 присвячений аналізу результатів клініко-статистичного дослідження вагітних з ПРПО. У ньому подано систематизовану характеристику соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу пацієнток, а також наведено структуру супутніх захворювань, що потенційно впливають на перебіг вагітності та формування хоріоамніоніту.

Матеріал розділу викладено послідовно й логічно, що дає змогу простежити взаємозв'язок між анамнестичними, клінічними й біохімічними показниками, які визначають ризик розвитку субклінічного запалення та його ускладнень при ПРПО. Отримані дані мають суттєве практичне значення для виявлення груп підвищеного ризику і формування обґрунтованої тактики ведення таких вагітностей.

РОЗДІЛ 4 присвячений узагальненню морфологічних результатів дослідження плацентарних структур і плодових оболонок у жінок з ПРПО. У цьому розділі авторка детально подає опис гістологічних змін у послідах залежно від терміну гестації та біохімічних показників амніотичної рідини. Встановлено, що зниження рівня глюкози в амніотичній рідині достовірно корелює зі зростанням частоти хоріоамніоніту, амніоніту та фунісіту (фунікуліту), а також із появою виражених ознак васкуліту хоріальної пластинки. Такі результати вказують на тісний патогенетичний зв'язок між метаболічними змінами у інтраамніотичному середовищі та активацією запального процесу.

Вперше на матеріалі плацент і плідних оболонок ґрунтовно проаналізовано морфологічні прояви епітеліально-мезенхімальної трансформації — важливого механізму, що супроводжується зниженням експресії

цитокератину та підвищенням віментину. Ці дані свідчать про порушення структурної цілісності амніотичного бар'єру й підвищення його проникності для мікроорганізмів. Авторка інтерпретує такі зміни як ранні морфологічні маркери ремоделювання тканин, що передують клінічним проявам запального процесу. Однак фотографії результатів наведених імуногістохімічних досліджень плаценти в дисертації відсутні.

РОЗДІЛ 5 присвячено оцінці стану новонароджених від матерів із ПРПО та аналізу перинатальних наслідків залежно від біохімічних характеристик амніотичної рідини. У дослідженні показано, що при зниженому вмісті глюкози та одночасному підвищенні креатиніну частіше спостерігалися ознаки дистресу плода під час вагітності, меконіальне забарвлення навколоплідних вод, асфіксія новонароджених різного ступеня, а також зростання частоти внутрішньошлункових крововиливів, некротизуючого ентероколіту й потреби у пролонгованій респіраторній підтримці. Отримані результати переконливо доводять, що своєчасне виявлення доклінічних біохімічних змін у навколоплідному середовищі має вирішальне значення для оптимізації акушерської тактики та профілактики тяжких ускладнень у новонароджених.

РОЗДІЛ 6 є підсумковим аналітичним етапом дослідження, у якому узагальнено отримані результати та визначено їх патогенетичну й клінічну вагомість. Авторка довела, що ключовим механізмом розвитку хоріоамніоніту при ПРПО виступає висхідне субклінічне інфікування, яке супроводжується змінами біохімічних параметрів амніотичної рідини — зниженням рівня глюкози та підвищенням концентрації креатиніну, а також структурними порушеннями плацентарних тканин, зокрема розвитком епітеліально-мезенхімальної трансформації. Встановлено, що ці зміни безпосередньо асоціюються з підвищенням частоти гіпертермії, дистресу плода, розродження шляхом екстреного кесаревого розтину та несприятливих неонатальних наслідків. Авторкою обґрунтована необхідність інтегрованого

підходу до діагностики хоріоамніоніту, який поєднує оцінку клінічних ознак, біохімічних показників навколоплідних вод і результатів морфологічного дослідження посліду. Такий підхід дає змогу точніше стратифікувати ризик і своєчасно приймати оптимальні рішення щодо пролонгації або завершення вагітності.

Висновки та практичні рекомендації вирізняються логічністю, науковою обґрунтованістю та практичною цінністю. Вони цілком узгоджуються з метою й завданнями роботи та підтверджені статистично достовірними результатами. Сформульовані авторкою практичні рекомендації мають прикладне значення для клінічної діяльності акушерів-гінекологів, оскільки сприяють удосконаленню ранньої діагностики, профілактики та ведення вагітних із ПРПО. Їх упровадження у клінічну практику дозволить знизити частоту перинатальних ускладнень і покращити показники материнського та неонатального здоров'я.

Повнота висвітлення наукових результатів у публікаціях.

За результатами виконаного дисертаційного дослідження опубліковано п'ять наукових статей у співавторстві, серед яких одна стаття у фаховому виданні категорії «А», що входить до наукометричної бази даних Scopus, та чотири — у фахових виданнях категорії «Б», затверджених наказами МОН України. Опубліковані праці повністю відображають основні ідеї, результати та висновки дисертації, підтверджують наукову новизну, достовірність отриманих даних і практичну значущість проведеного дослідження.

Наукова новизна результатів та їх обґрунтованість.

Уперше в Україні проведено комплексне проспективне когортне дослідження для встановлення доклінічних критеріїв хоріоамніоніту у вагітних із ПРПО з поєднанням клінічних ознак, біохімічних показників навколоплідних вод і результатів морфологічного дослідження посліду. Доведено, що їх

інтегральна оцінка має високу прогностичну цінність для раннього виявлення субклінічних форм запального процесу.

Науково підтверджено діагностичну значущість рівнів глюкози та креатиніну в амніотичній рідині, які обґрунтовано як ранні біохімічні маркери формування хоріоамніоніту. Встановлено закономірний взаємозв'язок між метаболічними змінами в амніотичному середовищі та структурними порушеннями плаценти й оболонок, що супроводжуються активацією запальної відповіді.

Отримано нові морфологічні дані щодо особливостей епітеліально-мезенхімальної трансформації у плаценті та плодових оболонках, які проявляються зниженням експресії цитокератину та підвищенням експресії віментину — маркерів порушення бар'єрної функції амніону. Ці структурні зміни розглядаються як морфологічне підтвердження процесів тканинного ремоделювання, що передують появі клінічних симптомів інфекційного ураження.

З нових позицій оцінено клінічне значення зниження концентрації глюкози та підвищення креатиніну в амніотичній рідині як предикторів розвитку гіпертермії, дистресу плода, збільшення частоти оперативного розродження та неонатальних ускладнень. Розроблено й запропоновано до впровадження оригінальний алгоритм ранньої діагностики хоріоамніоніту при ПРПО, що базується на комплексному аналізі клініко-лабораторних і морфологічних показників та має вагоме практичне значення для оптимізації ведення вагітних із цією патологією.

Оцінка рівня виконання наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Тимошук К. В., відзначаються послідовністю, науковою

аргументованістю та повним підтвердженням отриманими результатами дослідження. Дисертантка застосувала широкий арсенал сучасних методів — клініко-лабораторних, біохімічних, гістологічних, імуногістохімічних та статистичних, які відповідають принципам доказової медицини та актуальним міжнародним стандартам в акушерстві. Вибір і поєднання методичних підходів є повністю адекватними меті й завданням дослідження, що забезпечило отримання достовірних і відтворюваних результатів. Робота виконана на достатньому методичному рівні з дотриманням принципів біомедичної етики, збереження конфіденційності даних і коректного використання статистичних методів. Обсяг клінічних спостережень, кількість лабораторних аналізів і морфологічних досліджень є достатніми для проведення повноцінного статистичного опрацювання.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено практичні критерії для раннього виявлення хоріоамніоніту, які передбачають одночасне визначення рівнів глюкози та креатиніну в амніотичній рідині у поєднанні з оцінкою системних запальних маркерів — лейкоцитів, С-реактивного білка та прокальцитоніну. Встановлено порогові значення цих показників, що дозволяють прогнозувати початок інфекційного процесу ще до появи клінічних симптомів.

Практичну значущість отриманих результатів підтверджено впровадженням у діяльність КНП «Перинатальний центр міста Києва».

Отримані наукові висновки можуть бути використані для вдосконалення тактики ведення вагітних із ПРПО залежно від вираженості біохімічних і морфологічних змін, а також для розробки ефективних програм профілактики неонатальних ускладнень.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

До роботи додано довідку про дотримання принципів академічної доброчесності, що підтверджує оригінальність здобутих результатів і достовірність зроблених висновків. Під час експертного рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не встановлено. Ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації або фабрикації результатів не виявлено. Усі наукові положення, висновки та концептуальні ідеї є оригінальними та належать авторці — Тимощук К. В.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Обсяг основного тексту дисертації відповідає вимогам освітньо-наукової програми Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно зі специфікою галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». В тексті зустрічаються окремі граматичні помилки та повтори, однак зазначені зауваження не впливають на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

В межах наукової дискусії прошу дисертанта надати відповіді на наступні запитання:

1. В анамнезі вагітних груп дослідження відмічені випадки загрозливого невиношування від 11,8 до 40,5 % та використання допоміжних репродуктивних технологій для настання вагітності від 5,9 до 21,6 %. Чи призначалося пролонговане гормональне лікування препаратами прогестерону під час вагітності і до якого терміну?
2. Чи визначалася колонізація стрептококом групи В у обстежених вагітних та як це корелювало з результатами визначення рівнів глюкози та креатиніну в амніотичній рідині та з розвитком хоріоамніоніту?

Висновок

Дисертаційна робота Тимошук Катерини Володимирівни на тему «Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, виконаним авторкою на високому професійному рівні. Робота відзначається науковою новизною, теоретичною глибиною та значним практичним внеском у сучасне акушерство.

Здобувачці вдалося повністю реалізувати поставлену мету, виконати всі завдання дослідження та сформулювати чіткі, логічні, статистично підтверджені висновки. У дисертації запропоновано новий патогенетично обґрунтований підхід до діагностики хоріоамніоніту у вагітних із ПРПО, який базується на визначенні біохімічних показників амніотичної рідини (глюкози та креатиніну) у поєднанні з клініко-лабораторними та морфологічними критеріями. Такий підхід є сучасним, науково обґрунтованим і має високу практичну цінність для удосконалення акушерської тактики.

Дослідження вирізняється достатнім рівнем методичного опрацювання, застосуванням комплексних діагностичних технологій, коректним добром статистичних методів і глибоким аналітичним опрацюванням отриманих даних. Дисертантка продемонструвала високий рівень професійної компетентності, володіння клінічними, біохімічними, гістологічними та імуногістохімічними методами дослідження й уміння інтегрувати їх у цілісну наукову концепцію.

Основні результати мають виражену прикладну спрямованість і можуть бути впроваджені у практику акушерських стаціонарів з метою зменшення частоти хоріоамніоніту, покращення неонатальних результатів і зниження рівня перинатальної захворюваності та смертності.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації повністю відображено у публікаціях здобувачки.

Отже, дисертація Тимошук Катерини Володимирівни «Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок» за актуальністю теми, рівнем виконання, глибиною наукового опрацювання, новизною отриманих результатів та їх практичною й теоретичною цінністю повністю відповідає вимогам, визначеним у пунктах 6-9 «Про затвердження 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 січня 2022 року № 44 зі змінами, а також Вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 року № 40 зі змінами. Здобувач Тимошук Катерина Володимирівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

Опонент:

Доктор медичних наук, професор,
Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
факультету післядипломної освіти
Дніпровського державного
медичного університету

Юліанна ДУБОССАРСЬКА