

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Дубоссарської Юліанни Олександрівни на дисертаційну роботу
Ярошук Олени Борисівни «Прогнозування успішності ведення
вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних
пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування», подану до
спеціалізованої вченої ради PhD11414 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, що створена
відповідно до наказу Національного медичного університету імені
О.О. Богомольця №551-асп від 27.11.2025 для захисту на здобуття
ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 – «Медицина»**

Актуальність обраної теми.

Екстремально ранні передчасні пологи (ЕРПП) залишаються однією з найбільш невирішених проблем сучасного акушерства та неонатології. Діти, народжені в терміні 22^{+0} - 27^{+6} тижнів вагітності, мають найвищий рівень смертності, тривалої неонатальної захворюваності та інвалідизації. Це створює значний тягар як для закладів охорони здоров'я, так і для кожної родини та суспільства в цілому. Не зважаючи на значні досягнення неонатальної інтенсивної терапії, рівень виживання немовлят з вагою до 1000 г залишається низьким та складає від 10 до 40% залежно від рівня надання медичної допомоги. Це підкреслює необхідність раннього виявлення та запобігання патологічним процесам, які можуть спричинити передчасні пологи. Доведено, що головною причиною ЕРПП є інфекційно-запальний процес в амніотичній порожнині. Згідно з провідними науковими дослідженнями від 40 до 75 % пологів, що відбуваються у терміні 22^{+0} - 27^{+6} тижнів гестації, спричинені субклінічним інтраамніотичним запаленням, яке має безсимптомний перебіг і залишається непоміченим при використанні стандартних діагностичних підходів. Це призводить до активації інфекційно-запальної відповіді, що запускає каскад як локальних, так і системних реакцій. В результаті

відбуваються передчасний розрив плідних оболонок, активація скоротливої діяльності міометрія та вкорочення шийки матки. В цих умовах особливо важливим стає прогнозування ризику ЕРПП. Здатність ефективно передбачити можливі ускладнення дозволила б своєчасно класифікувати пацієнток за рівнем ризику, індивідуалізувати підходи до ведення вагітності та обґрунтовано використовувати профілактичні або лікувальні заходи. На сьогоднішній день немає підтверджених прогностичних моделей, здатних поєднувати клінічні, лабораторні, інструментальні та імунологічні дані для точного виявлення субклінічних форм запалення у амніотичній рідині. Це створює значний науковий та клінічний запит на впровадження новітніх інструментів прогнозування, які покращать ефективність лікування пацієнток з ризиком ЕРПП, чому і присвячена дисертаційна робота Ярощук О.Б.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в межах науково-дослідної теми кафедри акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «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» (№ держреєстрації 0122U001307, терміни виконання 2022-2024 рр).

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота оформлена традиційно, містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис дизайну, об'єкта, предмета й методів дослідження, розділи, присвячені власним клінічним даним автора, аналітичний розділ із узагальненням отриманих

результатів, висновки, практичні рекомендації, бібліографічний список та додатки.

Загальний обсяг дисертації становить 163 сторінки друкованого тексту, з яких 147 сторінок складають основну частину. Робота доповнена 31 таблицею та 24 рисунками. Бібліографічний список містить 139 наукових джерел.

Характеристика основних розділів дисертації.

У першому розділі представлено аналіз сучасних літературних даних щодо актуальності проблеми передчасних пологів. Висвітлені епідеміологія, етіологічні, патогенетичні, клінічні, діагностичні аспекти та принципи ведення пацієнток з ризиком передчасних пологів. Особливу увагу приділено внутрішньоутробному інфікуванню як основній причині спонтанних пологів в екстремально ранні терміни. Наведені зведені дані щодо прогностичних моделей та факторів, які були включені в алгоритм з аналізом їх чутливості та специфічності. Виявлені значні наукові прогалини у вивченні доклінічного прогнозування передчасних пологів та їх профілактики.

В другому розділі представлені опис дизайну, матеріалів та методів дослідження. Сформульовані критерії включення та виключення пацієнток. Детально описані клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи, які були використані у дослідженні, що відповідають принципам доказової медицини.

Третій розділ присвячений ретроспективному аналізу даних жінок з передчасними пологами, які народжували в КНП «Перинатальний центр м. Києва». Визначено частоту, структуру випадків, виокремлено групу пацієнток з морфологічно підтвердженим хоріоамніонітом. Серед 3455 проаналізованих історій вагітності та пологів виявлено 5,6 % випадків передчасних пологів, з них 7,6 % – відбулися у терміни 22⁺⁰-27⁺⁶ тижнів вагітності. Серед жінок з передчасними пологами у 33% пацієнток при

патологогістологічному дослідженні посліду підтверджена наявність хоріоамніоніту. Оцінено наявність лейкоцитозу та підвищених рівнів С-реактивного білка, за отриманими даними побудовано прогностичну модель, яка має високу чутливість та помірну специфічність.

В четвертому розділі представлені дані проспективного дослідження за участю 223 вагітних, які були розподілені на основну групу (130 жінок з клінічними ознаками загрози передчасних пологів) та контрольну групу (93 пацієнтки з нормальним перебігом вагітності). Описані антропометричні, анамнестичні та соціальні дані пацієнток. Окремо розглянуто показники довжини шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії, показано високий прогностичний вплив її вкорочення ≤ 25 мм у поєднанні з підвищеними рівнями системних біомаркерів запалення. Авторка дисертації Ярошук О.Б. показала, що жінки з подальшою реалізацією ЕРПП мають більш виражену системну запальну реакцію (лейкоцитоз, підвищені рівні інтерлейкіну-6, С-реактивного білка та прокальцитоніну в плазмі крові), високі рівні GroEL та кортизолу, вищі показники депресії за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії.

Цікавою і важливою є інтерпретація поєданого підвищення GroEL як маркера мікробно-асоційованого стресу та кортизолу як гормону стресу, що розглядається як прояв системної дезадаптації на тлі внутрішньоутробного інфікування. Дисертантка переконливо довела, що сукупний аналіз цих параметрів дає змогу значно підвищити прогностичну точність щодо ризику ЕРПП порівняно з ізольованим використанням окремих маркерів.

У п'ятому розділі описані результати морфологічного аналізу плацент за критеріями Amsterdam Placental Workshop Group. Понад 60 % жінок з передчасними пологами мали ознаки запалення. При співставленні ці жінки також мали підвищені запальні маркери, коротку шийку матки, високий рівень кортизолу і високі бали за Единбурзькою шкалою

післяпологової депресії. Аргументовано підкреслена роль патологогістологічного дослідження плаценти як «золотого стандарту» для верифікації внутрішньоутробного інфікування та важливого інструменту клінічного аудиту.

У шостому розділі представлено розробку та оцінку дев'ятифакторної моделі ризику ЕРПП (Predict_ERPP). Модель продемонструвала високу дискримінаційну точність ($AUC=0,80$; Nagelkerke $R^2=0,63$), а за наявності морфологічного підтвердження хоріоамніоніту – $AUC\ 0,83$. На цій основі створено електронний калькулятор із трирівневою системою стратифікації ризику (низький, помірний, високий), для кожної категорії розроблено відповідні рекомендації щодо клінічного ведення.

У підсумковому розділі узагальнено отримані результати, дисертантка співставила їх з актуальними літературними даними, сформулювала висновки та практичні рекомендації, які повністю відповідають меті та завданням роботи.

Повнота відображення наукових результатів, висновків та рекомендацій у публікаціях.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 4 наукові праці, з яких 3 статті у виданнях категорії «Б», включених до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих наказами МОН України, та 1 стаття включена до наукометричної бази даних Scopus. Матеріали дисертації були представлені на двох науково-практичних конференціях зі спеціальності. Опубліковані матеріали всебічно відображають основний зміст дисертації, її ключові висновки та практичні рекомендації.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

У дисертації Ярошук О.Б. отримано низку нових наукових результатів, які мають істотне значення для розвитку сучасного акушерства. Проведено дослідження ризику ЕРПП у вагітних із

клінічними ознаками загрози передчасного розродження в терміні 22–28 тижнів гестації на основі оцінки клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і психоемоційних показників. Встановлено, що комбінований аналіз біомаркерів, а саме лейкоцитозу, рівнів інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, прокальцитоніну, білків клітинного стресу (HSP60, GroEL), гормону кортизолу, даних ультразвукової цервікометрії та психоемоційного стану пацієнтки підвищує прогностичну цінність алгоритму стратифікації ризику розвитку хоріоамніоніту та реалізації ЕРПП. Розроблена дев'ятифакторна прогностична модель ризику розвитку хоріоамніоніту та ЕРПП з високою дискримінаційною здатністю ($AUC=0,80-0,83$) суттєво перевищує ефективність окремих маркерів і стандартних клінічних критеріїв. Створений алгоритм персоніфікованого ведення вагітних із ризиком ЕРПП в залежності від визначених авторкою трьох груп ризику.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації Ярощук О.Б., відзначаються послідовністю й належною аргументованістю та повністю ґрунтуються на отриманих авторкою результатах. У роботі використано широкий спектр сучасних методів дослідження: клініко-статистичних, біохімічних, інструментальних, морфологічних і статистичних, що відповідають засадам доказової медицини та чинним міжнародним стандартам перинатальної допомоги. Обґрунтований добір та поєднання цих підходів свідчать про високий рівень оволодіння здобувачкою методологією наукових досліджень. Дисертаційна робота виконана з дотриманням високих наукових і методичних вимог, норм біоетики, принципів конфіденційності та із застосуванням коректних методів статистичної обробки даних.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значущість дисертаційної роботи є суттєвою та охоплює кілька ключових напрямів. По-перше, авторкою обґрунтовано й запропоновано систему раннього виявлення субклінічного внутрішньоутробного інфікування та ризику ЕРПП, що базується на комплексній оцінці прозапальних, стрес-асоційованих, гормональних, інструментальних та психоемоційних показників. Такий підхід дозволяє своєчасно ідентифікувати пацієнток із високим ризиком прогресування патологічного процесу. По-друге, розроблена дев'ятифакторна прогностична модель із визначенням індексу ризику Y забезпечує можливість стратифікації вагітних на клінічно значущі групи, що, у свою чергу, дає змогу індивідуалізувати акушерську тактику, раціонально планувати госпіталізацію, визначати необхідний обсяг лабораторного обстеження та оптимально обирати терміни і метод розродження. По-третє, акцентовано увагу на важливості патологогістологічного дослідження плаценти як елемента клінічного аудиту, що дозволяє підтвердити або уточнити діагностичні припущення та є важливим для контролю якості медичної допомоги.

Сформовано концепцію електронного інструмента Predict_ERPP, який автоматизує процес обчислення ризику й може бути інтегрований у медичні інформаційні системи, забезпечуючи оперативну та зручну підтримку клінічних рішень на різних рівнях перинатальної допомоги.

Практичну значущість дослідження підтверджено впровадженням отриманих результатів у роботу Перинатального центру м. Києва. Практичні рекомендації можуть бути використані для вдосконалення індивідуалізації ведення вагітних із ризиком ЕРПП та розробки програм профілактики несприятливих неонатальних наслідків.

Дані щодо дотримання принципів академічної доброчесності.

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не виявлено. Наукові положення, отримані результати та висновки належать авторці – Ярощук Олені Борисівні. Наявна довідка про дотримання академічної доброчесності, додана до дисертації, підтверджує відсутність академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації та фабрикації результатів дослідження.

Дискусійні питання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до змісту, побудови й методології дисертації немає. Наявні окремі помилки при друку не зменшують наукової цінності дисертаційної роботи. У порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на такі запитання:

1. Які з досліджених біомаркерів, на Вашу думку, є перспективними для впровадження в рутинну акушерську практику в перинатальних центрах?

2. Чи може запропонована Вами модель прогнозування бути корисною при передчасному розродженні для визначення оптимального терміну призначення антенатальних кортикостероїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонароджених та сульфату магнію для нейропротекції плода?

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України.

Дисертаційна робота Ярощук Олени Борисівни на тему «Прогнозування успішності ведення вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування», виконана на кафедрі акушерства, гінекології та неонатології ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під науковим керівництвом професора Говсєєва Дмитра Олександровича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що має наукову

новизну, теоретичну обґрунтованість і вагоме практичне значення для сучасного акушерства та неонатології. Авторка повністю реалізувала поставлену мету та завдання дослідження, послідовно виконала всі етапи дослідження та розробила ефективні практичні рекомендації, які стали результатом створення нового науково вивіреного прогностичного підходу до ведення вагітних із ризиком екстремально ранніх передчасних пологів.

Таким чином, за актуальністю теми, високим методологічним рівнем, новизною отриманих результатів та їх теоретичною і практичною значущістю представлене дисертаційне дослідження повною мірою відповідає вимогам, визначеним у пунктах 6–9 Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а також Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 (зі змінами), а його авторка, здобувач Ярошук Олена Борисівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

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

Юліанна ДУБОССАРСЬКА