

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Щуревської Оксани Дмитрівни
на дисертаційну роботу Тимощук Катерини Володимирівни
«Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві
навколоплідних оболонок» подану до захисту в разову спеціалізовану
вчену раду НМУ імені О.О.Богомольця, що створена відповідно до
наказу Національного медичного університету імені О.О.Богомольця №2
від 26.09.2025 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність обраної теми. Проблема передчасного розриву навколоплідних оболонок (ПРПО) посідає провідне місце серед невирішених питань сучасного акушерства, адже саме цей стан спричиняє значну частку передчасних пологів і перинатальної захворюваності. За даними МОЗ частота ПРПО в Україні відповідає такій у світі і ускладнює від 2 до 20% усіх пологів, сягаючи при доношеній вагітності приблизно 8% і до 30% передчасних пологів. При цьому у кожної третьої пацієнтки з недоношеною гестацією розвиваються ознаки внутрішньоамніотичного інфікування, які можуть становити як безпосередню загрозу життю матері та плода, так і мати довгострокові тяжкі несприятливі наслідки.

Одним із найсерйозніших ускладнень внутрішньоамніотичного інфікування є хоріоамніоніт — запальний процес у плодових оболонках і плаценті, який у більшості випадків має субклінічний перебіг. Відсутність виражених симптомів на ранніх етапах (гіпертермії, тахікардії, болючості матки, гнійних виділень) часто призводить до пізньої діагностики, коли терапевтичні можливості значно обмежені. Саме тому особливого значення набуває пошук ранніх, доклінічних критеріїв хоріоамніоніту, що дозволяють виявити початок інфекційного процесу ще до розвитку клінічних проявів.

Останні дослідження доводять, що біохімічні показники амніотичної рідини, зокрема концентрації глюкози та креатиніну, можуть відображати метаболічні зміни у плодових оболонках і бути ранніми предикторами запалення. Їх комплексна оцінка у поєднанні з морфологічними характеристиками плаценти здатна підвищити точність ранньої діагностики та своєчасність клінічних рішень.

В Україні, попри значні досягнення у сфері перинатальної медицини, на сьогоднішній день відсутні затверджені стандарти діагностики субклінічного хоріоамніоніту у жінок із ПРПО. Це є причиною різної неузгодженої тактики ведення таких пацієнток, коли стоїть питання прийняття зваженого рішення щодо необхідності пролонгації вагітності чи виявлення протипоказань до неї, початку та обсягу антибактеріальної терапії, ризиків несвоєчасної індукції пологів з урахуванням зрілості та стану внутрішньоутробного плода та ін. Удосконалення діагностичних підходів дозволить уникнути невиправданих втручань, продовжити вагітність у безпечних умовах та мінімізувати ризики для матері й дитини.

Соціально-демографічна значущість теми беззаперечна, оскільки передчасні пологи залишаються провідною причиною неонатальної смертності в усьому світі, а в умовах воєнного та післявоєнного періодів збереження життя і здоров'я кожної дитини є надцінністю і набуває особливого національного значення. Таким чином, розробка достовірних доклінічних критеріїв хоріоамніоніту є важливим кроком до підвищення ефективності акушерської допомоги, покращення перинатальних результатів і зміцнення репродуктивного потенціалу жінок в Україні.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано в межах планової науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології НМУ імені О.О.Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки з урахуванням медичних та соціальних наслідків» (№ державної реєстрації 0119U103879). Автор є співвиконавцем НДР.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису, написана державною мовою і оформлена відповідно до вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. Вона включає анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд сучасної літератури, опис дизайну, об'єкта, предмета й методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналітичний розділ із узагальненням результатів, висновки, практичні рекомендації, бібліографічний список та додатки.

Загальний обсяг дисертації становить 156 сторінок друкованого тексту, з яких 122 сторінки припадають на основну частину. У роботі подано 15 таблиць і 1 рисунок, які чітко ілюструють результати клінічних,

лабораторних, гістологічних та біохімічних досліджень. Бібліографічний список містить 163 посилань. Дисертація характеризується логічністю викладення матеріалу, чіткою структурою та науковою послідовністю. У роботі наявна довідка про дотримання принципів академічної доброчесності, що свідчить про самостійність проведеного дослідження, оригінальність наукових результатів і достовірність висновків.

Розділ 1 містить аналітичний огляд літератури, присвячений сучасному стану проблеми хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок. Наведено дані щодо поширеності ПРПО, частоти інфекційно-запальних ускладнень, зокрема хоріоамніоніту, та факторів ризику його розвитку.

У цьому розділі авторка глибоко розкриває питання патогенезу захворювання, приділяючи особливу увагу ролі висхідного мікробного інфікування, активації цитокінової відповіді, порушенням імунного та ендотеліального гомеостазу, а також процесам епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) у плодових оболонках. Такий підхід свідчить про високий рівень теоретичної підготовки та вміння узагальнювати складні патофізіологічні механізми.

Окремо висвітлено сучасні підходи до ранньої діагностики хоріоамніоніту, зокрема оцінку лабораторних і біохімічних маркерів — С-реактивного білка, прокальцитоніну, глюкози та креатиніну амніотичної рідини. Авторкою наведено порівняльний аналіз останніх міжнародних рекомендацій (ACOG, RCOG, FIGO, WHO, 2020–2023), що визначають сучасну тактику ведення пацієнток із ПРПО.

Розділ також відображає дискусійні питання сучасного акушерства — діагностику субклінічних форм хоріоамніоніту, вибір оптимального часу для розродження, доцільність пролонгації вагітності та раціональної антибактеріальної профілактики.

У цілому огляд літератури логічно структурований, комплексний і повноцінно висвітлює актуальні аспекти теми, від етіологічних чинників і патогенетичних механізмів до практичних аспектів клінічної діагностики й лікування. Розділ демонструє глибоке знання дисертанткою суті проблеми та розуміння сучасних тенденцій в перинатології.

Розділ 2 містить детальний опис організації та методології проведеного дослідження, критерії відбору вагітних, принципи формування груп і характеристику основних методів дослідження.

У розділі представлено клініко-статистичні методи, які включають аналіз соматичного, гінекологічного й репродуктивного анамнезу, перебіг поточної вагітності, частоти супутніх захворювань, а також оцінку епізодів гіпертермії, бактеріурії та інших ознак інфекційного процесу, детально описано методику дослідження амніотичної рідини, морфологічного та імуногістохімічного аналізу плаценти та плодових оболонок. Важливу частину розділу присвячено методам статистичного аналізу.

Розділ 3 присвячений результатам клініко-статистичного дослідження вагітних із ПРПО. У розділі подано систематизовану характеристику соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу обстежених пацієнток, а також наведено структуру супутніх патологічних станів, що здатні впливати на перебіг вагітності та ризик розвитку хоріоамніоніту.

В даному розділі послідовно і логічно проаналізовано взаємозв'язок між анамнестичними, клінічними та біохімічними чинниками, що визначають схильність до розвитку субклінічного запалення та його ускладнень при ПРПО. Отримані результати мають важливе практичне значення для раннього виявлення груп підвищеного ризику і розробки індивідуальної тактики ведення вагітності.

Розділ 4 представляє узагальнення морфологічних результатів дослідження плацентарних структур і плодових оболонок у пацієнток із ПРПО. Автором докладно описано гістологічні зміни в послідах залежно від терміну гестації та біохімічних параметрів амніотичної рідини. Згідно отриманих даних встановлено, що зниження концентрації глюкози в амніотичній рідині достовірно поєднується зі збільшенням частоти гострого хоріоамніоніту, амніоніту й фунісіту, а також із вираженими ознаками васкуліту хоріальної пластинки. Такі знахідки демонструють тісний зв'язок між метаболічними змінами у внутрішньоамніотичному середовищі та активацією запальної реакції. Уперше на матеріалі плацент і оболонок детально описано морфологічні прояви епітеліально-мезенхімальної трансформації (супроводжується зниженням експресії цитокератину й підвищенням віментину) — ключового процесу, який свідчить про порушення цілісності амніотичного бар'єру та підвищення його проникності для мікроорганізмів. Дисертант трактує ці зміни як ранні морфологічні

маркери ремоделювання тканин, що передують клінічним проявам інфекційно-запального процесу.

В розділі 5 описано стан новонароджених від матерів із передчасним розривом плодових оболонок і проведено аналіз перинатальних результатів залежно від біохімічних маркерів амніотичної рідини. Автор показала, що у випадках зниження рівня глюкози й одночасного підвищення креатиніну частіше фіксувалися ознаки внутрішньоутробного дистресу плода, меконіальне забарвлення навколоплідних вод, асфіксія різного ступеня тяжкості, а також підвищена частота внутрішньошлуночкових крововиливів, некротизуючого ентероколіту та потреби у тривалій респіраторній підтримці. Отримані результати підтверджують, що своєчасна ідентифікація доклінічних біохімічних змін у навколоплідному середовищі є ключовою передумовою для оптимізації тактики розродження та попередження тяжких наслідків для новонароджених.

Розділ 6 є підсумковим аналітичним розділом, у якому проведено узагальнення отриманих результатів і визначено їх патогенетичну та клінічну значущість. Дисертаном доведено, що провідним механізмом розвитку хоріоамніоніту при ПРПО є висхідне субклінічне інфікування, яке супроводжується змінами біохімічних показників амніотичної рідини — зниженням глюкози та підвищенням креатиніну, а також структурними змінами плацентарних тканин, зокрема явищами ЕМТ. Встановлено, що виявлені порушення безпосередньо корелюють із збільшенням частоти гіпертермії, фетального дистресу, екстрених кесарських розтинів та підвищеним ризиком несприятливих неонатальних наслідків. Автором обґрунтовано доцільність комплексного підходу до діагностики хоріоамніоніту, який передбачає одночасну оцінку клінічних, біохімічних і морфологічних критеріїв. Такий підхід забезпечує більш точну стратифікацію ризику та дозволяє своєчасно приймати рішення щодо пролонгації або завершення вагітності.

Висновки та практичні рекомендації відзначаються чіткістю, науковою аргументованістю й практичною спрямованістю. Вони повністю відповідають поставленій меті, корелюють із завданнями дослідження і підкріплені статистично достовірними результатами. Практичні пропозиції, сформульовані дисертанткою, можуть бути використані в клінічній практиці акушерів-гінекологів для підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики та ведення вагітних із ПРПО, що, у свою чергу, сприятиме зниженню рівня перинатальної захворюваності та смертності.

Повнота відображення наукових результатів, висновків та рекомендацій у публікаціях

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано п'ять наукових праць, серед яких одна стаття у виданні, що індексується у базі даних Scopus, і чотири статті у фахових наукових журналах категорії «Б», рекомендованих МОН України. Опубліковані матеріали повністю відображають основні положення, результати та висновки дисертаційного дослідження, підтверджують його наукову новизну, достовірність отриманих даних і практичну значущість. Основні положення дисертації доповідались автором на науково-практичній конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» 24-25.05.2023р.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Уперше в Україні здійснено комплексне багаторівневе дослідження доклінічних критеріїв хоріоамніоніту у вагітних із ПРПО на основі клінічних, біохімічних і морфологічних параметрів. Доведено, що оцінка цих показників у сукупності має високу прогностичну інформативність для раннього виявлення субклінічного запального процесу.

Науково обґрунтовано діагностичну роль рівнів глюкози та креатиніну в амніотичній рідині, які запропоновано розглядати як ранні біохімічні маркери формування хоріоамніоніту. Виявлено взаємозв'язок між метаболічними змінами в амніотичному середовищі та структурними порушеннями плаценти й плодових оболонок, що супроводжуються розвитком запальної реакції.

Вперше в Україні описано морфологічне підтвердження процесів ремоделювання тканин, що передують клінічним симптомам хоріоамніоніту. Зокрема отримано нові морфологічні дані про характер епітеліально-мезенхімальної трансформації у плаценті та оболонках, які проявляються зниженням експресії цитокератину та підвищенням експресії віментину — маркерів порушення бар'єрної функції амніону.

Абсолютно з нової позиції проведена інтерпретація клінічних показників зниження рівня амніотичної глюкози та підвищення креатиніну як предикторів розвитку гіпертермії, фетального дистресу, збільшення частоти оперативних пологів і неонатальних ускладнень. Розроблено оригінальний діагностичний алгоритм раннього виявлення хоріоамніоніту при ПРПО на основі комплексної оцінки клініко-лабораторних і морфологічних критеріїв, що має важливе практичне значення для вибору оптимальної тактики ведення таких пацієнток.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації Тимощук Катерини Володимирівни, є послідовно аргументованими, науково обґрунтованими та підтвердженими результатами власних досліджень. Дисертанткою використано широкий спектр сучасних методів дослідження — клініко-статистичних, біохімічних, гістологічних, імуногістохімічних і статистичних, що повністю відповідають принципам доказової медицини та сучасним міжнародним стандартам перинатології. Вибір методик відповідає поставленим завданням. Роботу виконано на високому науково-методичному рівні з дотриманням норм біоетики і принципів проведення клінічних досліджень. Обсяг клінічних спостережень, кількість лабораторних і морфологічних досліджень є достатніми для проведення статистичного аналізу та дозволяють екстраполювати результати на ширшу вибірку пацієнток.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено практичні критерії ранньої діагностики, що передбачають одночасне визначення концентрацій глюкози та креатиніну в амніотичній рідині у поєднанні з оцінкою системних маркерів запалення — рівня лейкоцитів, С-реактивного білка, прокальцитоніну. Визначено порогові значення цих показників, які дозволяють прогнозувати розвиток інфекційного процесу ще на доклінічному етапі.

Практичне значення результатів підтверджено впровадженням напрацювань у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, а також у роботу перинатального центру м. Києва.

Отримані висновки можуть бути використані для удосконалення клінічних протоколів ведення вагітних із ПРПО, індивідуалізації акушерської тактики залежно від ступеня біохімічних і морфологічних змін та розробки програм профілактики неонатальних ускладнень.

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не виявлено. Представлені наукові положення, висновки та ідеї є оригінальними і належать авторці — Тимощук Катерині Володимирівні.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до змісту та побудови дисертації немає. Зустрічаються окремі похибки комп'ютерного набору, неточності перекладу та деякі стилістичні помилки, які суттєво не змінюють сутності та науково-практичного значення роботи.

В порядку дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:

1. Чи проводилось Вами порівняння спектру мікроорганізмів, виділених при бактеріологічному обстеженні вагітних з ПРПО, і чи були виявлені якісь особливості залежно від терміну вагітності?

2. Чи проводилась оцінка впливу тривалості безводного періоду на характер запальних змін посліду?

3. Чим Ви можете пояснити зростання питомої ваги меконіального забруднення навколоплідних вод з терміном вагітності?

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертаційна робота Тимошук Катерини Володимирівни на тему «Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок» на здобуття наукового ступеня доктора філософії, виконана на кафедрі акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О.Богомольця, під керівництвом д.мед.н., професора Загородньої О.С., є самостійним, завершеним і цілісним науковим дослідженням, що має виражену наукову новизну, теоретичну обґрунтованість і вагоме практичне значення для сучасного акушерства та неонатології – покращення перинатальних результатів при передчасному розриві плодових оболонок шляхом виявлення ранніх критеріїв хоріоамніоніту.

Автору повною мірою вдалося реалізувати поставлену мету, розробити та впровадити практичні рекомендації на основі розробки нового діагностичного підходу щодо доклінічного виявлення хоріоамніоніту у вагітних із ПРПО, який базується на визначенні біохімічних маркерів амніотичної рідини (глюкози та креатиніну) у поєднанні з клініко-лабораторними та морфологічними характеристиками. Такий підхід є науково обґрунтованим, доступним і практично релевантним, що підтверджує його значущість для оптимізації акушерської практики.

Дисертаційне дослідження «Доклінічні критерії хоріоамніоніту при передчасному розриві навколоплідних оболонок» за актуальністю теми, високим методологічним рівнем, глибиною наукової розробки, новизною отриманих результатів та їх теоретичною і практичною цінністю повністю

відповідає вимогам, визначеним у п.п. 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а його автор Тимошук Катерина Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

**доктор медичних наук, професор
НУОЗ України ім.П.Л. Шупика**

Оксана ЩУРЕВСЬКА