

РЕЦЕНЗІЯ ОФІЦІЙНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

Доцента кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології
Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика,
кандидата медичних наук, доцента

Мороз Галини Іванівни

на дисертаційну роботу **Ступакової Зінаїди Володимирівни**

**«Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку
геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією»**

представлену на захист до спеціалізованої вченої ради Національного
університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, що утворена наказом
від 05.12.2025 року (протокол №5035) для розгляду та проведення разового
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(спеціалізація 14.01.31 «Гематологія»)

Актуальність обраної теми.

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) є найпоширенішим типом гострих лейкемій серед дорослого населення, що характеризується агресивним перебігом захворювання та потребує невідкладного початку лікування. Молекулярно-генетична, морфологічна та клінічна гетерогенність ГМЛ визначає актуальність пошуку та удосконалення прогностичних критеріїв перебігу ГМЛ, відповіді на хімотерапевтичне лікування, розвитку первинної резистентності, а також ускладнень, у тому числі – геморагічних. Проліферація незрілих мієлоїдних клітин у кістковому мозку та периферичній крові при ГМЛ призводить до розвитку неефективного гемопоезу та тяжкої цитопенії. Основними ускладненнями перебігу та лікування ГМЛ є інфекції та токсичні ефекти, однак, геморагічні події, особливо сильні кровотечі, є не менш важливим, але часто недооціненим

фактором ранньої захворюваності та смертності пацієнтів. Дослідження свідчать про те, що кровотеча будь-якого ступеня виникає у 60% пацієнтів, хворих на ГМЛ під час індукційної терапії, причому тяжка (ступінь ≥ 3) кровотеча зареєстрована приблизно у 5%-20% залежно від популяції та умов лікування.

Ризик розвитку тяжкої кровотечі при гострій мієлолейкемії (ГМЛ) є багатофакторним і включає тромбоцитопенію, коагулопатію, лейкостаз, пошкодження ендотелію та пригнічення кісткового мозку, індуковане хіміотерапією. Враховуючи багатофакторний характер ризику кровотечі та його значний внесок у ранню смертність, прогнозування ризику розвитку тяжких кровотеч залишається невирішеним завданням, яке постійно перебуває в центрі уваги міжнародної наукової спільноти. Вирішення цього питання має принципове практичне значення, оскільки дозволяє своєчасно ідентифікувати хворих із підвищеним ризиком, оптимізувати лікувальну тактику та попередити розвиток небезпечних для життя ускладнень.

Автором запропоновано оцінити вплив комплексу показників фактора фон Віллебранда на частоту та інтенсивність геморагічного синдрому, оскільки фактор фон Віллебранда (vWF) відіграє вирішальну роль у розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів з вперше виявленою ГМЛ у першому гострому періоді, сприяючи первинній дисфункції гемостазу, зокрема через набуту дисфункцію vWF.

Цінність роботи також полягає у використанні автором комплексного підходу до оцінки гемостатичних порушень. На відміну від традиційних досліджень, що зосереджуються переважно на тромбоцитарній або коагуляційній ланці, запропоновано розглянути гемостаз у ширшому контексті, включаючи стан судинної стінки. Особливий акцент зроблено на детальному аналізі показників фактора фон Віллебранда, що охоплюють як його кількісні, так і функціональні характеристики. Результати дослідження

становлять вагомий внесок у розуміння патофізіології геморагічного синдрому при ГМЛ, формують підґрунтя для створення більш точних прогностичних алгоритмів та відкривають перспективи для вдосконалення супровідної терапії. Практична значущість отриманих даних у поєднанні з новизною наукових підходів підкреслює актуальність і цінність дисертаційного дослідження для клінічної онкогематології та сучасної медицини загалом.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дослідження за темою “Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією” виконано в рамках НДР кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика “Науково-методичний супровід ведення пацієнтів всіх вікових груп із найбільш значущими станами і захворюваннями на різних рівнях медичної допомоги (державний реєстраційний номер 0125U003638, 2024-2028 рр.) та договором про науково-технічне співробітництво з Державною установою “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України” № 15/24 від 9 жовтня 2024 року.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційне дослідження виконане на достатньому науково-методичному рівні із застосуванням високоінформативних відповідних тематиці методик та ґрунтується на репрезентативному клінічному матеріалі, що забезпечує достатню доказову основу отриманих результатів. Автором проведено комплексний аналіз одержаних даних із використанням

сучасних статистичних методів, що дозволило всебічно опрацювати отримані дані.

На основі проведених розрахунків із застосуванням методу багатофакторної логістичної регресії обґрунтовано та побудовано прогностичну модель ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ.

Надійність отриманих висновків підтверджується адекватним обсягом вибірки та використанням валідованих статистичних інструментів.

Усі етапи дослідження здійснювалися відповідно до сучасних етичних норм і вимог. Робота виконана із застосуванням сертифікованої та повіреної медичної апаратури, що забезпечило високу якість отриманих даних. Дизайн дослідження, використання сучасних діагностичних методик, глибокий аналіз матеріалу та чітка інтерпретація результатів дозволили досягти поставленої мети дослідження та сформувані переконливі, логічно вивірені наукові висновки.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

У дисертаційній роботі уперше в Україні проведено комплексну оцінку показників фактора фон Віллебранда у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та встановлено їхній зв'язок із клінічними проявами геморагічного синдрому. Автором системно охарактеризовано клініко-гематологічні особливості когорти хворих, виявлено нові закономірності у поширеності та структурі кровотеч на момент встановлення діагнозу та визначено низку показників, що можуть свідчити про схильність до розвитку геморагічних ускладнень.

Результатами дослідження вперше продемонстровано ключову роль функціональних порушень фактора фон Віллебранда у формуванні

геморагічного синдрому при ГМЛ та доведено, що ці порушення мають інший характер, ніж при хворобі Віллебранда.

Визначено взаємозв'язок між інтенсивністю бластемії та наявністю кровотеч ще на етапі первинного обстеження, а також встановлено, що геморагічний синдром асоціюється з несприятливими показниками виживаності пацієнтів.

На основі отриманих результатів уперше створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати ризик розвитку тяжких геморагічних ускладнень у гострий період захворювання. Запропонований інструмент має значний потенціал для впровадження в клінічну практику, забезпечуючи можливість ранньої стратифікації ризику та оптимізацію ведення пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропонована автором комплексна оцінка показників стандартної коагулограми, загальноклінічних показників та показників комплексу фактору фон Віллебранда як основа для оцінки ризику розвитку тяжкого геморагічного синдрому у пацієнтів з ГМЛ вже на етапі первинного обстеження дозволяє прогнозувати ризик важких кровотеч в подальшому перебігу захворювання та відповідним чином скорегувати супровідну терапію, що дозволить підвищити ефективність лікування.

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

Основні результати дисертаційної роботи достатньо розлого викладені у 4 публікаціях, зокрема 3 статтях в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 2 статтях у виданнях, що індексуються Scopus або Web of Science. Отримано 1 патент України на корисну модель

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційне дослідження має традиційну структуру й включає вступ, аналітичний огляд літератури, опис матеріалів і методів, кілька розділів із викладенням власних результатів, їх обговорення, підсумкові висновки та бібліографічний список. Текст роботи обсягом 166 сторінок друкованого тексту подано у чітко впорядкованій формі та доповнено необхідними таблицями й графічними матеріалами, що забезпечують наочність подання отриманих результатів.

У Розділі 1 подано узагальнення сучасних наукових даних, що висвітлюють клінічні особливості та ключові патофізіологічні механізми формування геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії. Матеріал викладено логічно та послідовно, що сприяє цілісному уявленню про актуальний стан вивчення проблеми. Автор наводить аналітичний огляд основних відомих ланок гемостазу, починаючи з тромбоцитарного компонента та його функціональних порушень, а також детально характеризує зміни коагуляційної системи, які можуть визначати розвиток кровотеч у хворих на ГМЛ. Особливу увагу приділено даним щодо показників фактора фон Віллебранда, наведено стислий диференційний опис хвороби фон Віллебранда, синдрому фон Віллебранда та ізольованого зниження показників фактору фон Віллебранда при різноманітних гематологічних нозологіях. Окремим підрозділом огляду літератури детально описані можливі методи профілактики й корекції геморагічних ускладнень у цій категорії пацієнтів.

Матеріал розділу містить критичний аналіз сучасних наукових публікацій, що дозволило обґрунтувати актуальність і доцільність проведення даного власного дослідження.

У Розділі 2 представлено чітку узагальнену характеристику та критерії включення пацієнтів в дослідження, детально описано застосовані

методики обстеження, що були використані у ході дослідження. До аналізу було включено пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, а також сформовано контрольну групу, дані якої використано лише для описової оцінки без міжгрупових порівнянь. Це дало можливість уникнути статистичних похибок і зберегти коректність інтерпретації результатів.

Розділ містить чіткий опис структури дослідження, критеріїв оцінки геморагічного синдрому, методів аналізу системи згортання та визначення показників фактора фон Віллебранда. Окремо наведено характеристику застосованих статистичних методів, що забезпечують достовірність отриманих результатів і обґрунтованість висновків.

У Розділі 3 представлено основні результати дослідження, що охоплюють аналіз клінічних, демографічних та лабораторних характеристик пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. Авторка докладно описує розподіл хворих за ступенем вираженості геморагічного синдрому як на початковому етапі обстеження, так і в період постцитостатичної мієлосупресії. Значну увагу приділено оцінці стандартних показників гемостазу та комплексу параметрів фактора фон Віллебранда, їх ролі у формуванні кровотеч та потенційному прогностичному значенні.

У межах цього розділу проведено системний аналіз взаємозв'язків між змінами показників гемостазу й клінічними проявами геморагічного синдрому, що дало змогу визначити низку параметрів, асоційованих із підвищеним ризиком розвитку тяжких кровотеч у гострий період ГМЛ. Окремо розглянуто питання виживаності хворих та відповіді на індукційну хіміотерапію. Використання моделі пропорційних ризиків Кокса дозволило продемонструвати вагомий вплив геморагічного синдрому на прогноз пацієнтів, підтвердивши його значення як несприятливого клінічного фактора.

Важливим елементом роботи є побудова багатофакторної логістичної регресійної моделі, спрямованої на прогнозування ризику розвитку або посилення геморагічного синдрому. Додаткова оцінка точності цієї моделі з використанням аналізу діагностичної кривої засвідчила високу ефективність математичного підходу для стратифікації ризику та потенційної інтеграції отриманих результатів у клінічну практику. Представлені дослідження свідчать про глибоке опрацювання теми та коректне застосування сучасних статистичних інструментів, що забезпечило надійність отриманих висновків.

У розділі «**Обговорення результатів**» авторка узагальнила отримані дані та проаналізувала їх у контексті сучасних наукових даних. Матеріал подано послідовно й переконливо, що свідчить про здатність дослідниці критично інтерпретувати результати власної роботи та зіставляти їх із висновками інших авторів. Такий підхід демонструє високий рівень наукової підготовки та глибоке розуміння предмета дослідження.

Висновки роботи є чіткими, логічно вибудуваними та повністю узгоджуються з поставленою метою та завданнями дисертації. Вони відображають основні результати проведених досліджень і коректно підсумовують отримані дані.

Список використаних джерел включає достатню кількість наукових праць і оформлений відповідно до вимог, що висуваються до дисертаційних робіт. Джерела підібрані коректно й репрезентують сучасний стан досліджуваної проблематики.

Робота добре ілюстрована графічними матеріалами та таблицями, що сприяє кращому сприйняттю й наочному представленню отриманих результатів.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Ступакової З.В. на тему «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» відображені у анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота є цілісним і завершеним науковим дослідженням, у якому чітко окреслені та повністю реалізовані мета і завдання. Авторка обґрунтовано підбрала методологічні підходи та застосувала адекватні методи дослідження, що забезпечило високу якість проведеного аналізу. У роботі простежується логічна послідовність наукового пошуку, коректно виконано порівняння отриманих результатів із даними інших дослідників.

Представлені результати є переконливими, статистично обґрунтованими та не викликають сумнівів щодо їх достовірності. Матеріали дисертації не містять принципових недоліків або зауважень.

В процесі рецензування виникли наступні запитання:

1. Які групи пацієнтів із ГМЛ одержують найбільшу користь при проведенні від ранньої стратифікації ризику кровотеч за Вашою моделлю?
2. З якою метою в дослідження було виключено пацієнтів із гострою промієлоцитарною лейкемією (варіант М3 за FAB)?

Висновок.

Дисертація здобувача Ступакової Зінаїди Володимирівни на тему «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона

здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійним і завершеним дослідженням із чітко окресленою науковою новизною та підтвердженою практичною цінністю. Автор досягла поставленої мети, виконала всі завдання та обґрунтувала отримані висновки, зокрема запропонувавши математичну модель прогнозування ризику тяжких геморагічних ускладнень при ГМЛ.

Робота відповідає всім критеріям актуальності, наукової новизни, методологічної якості та практичної значущості, визначеним Порядком присудження ступеня доктора філософії (Постанова КМУ № 44 від 12.01.2022) та вимогам до оформлення дисертацій (Наказ МОН № 40 від 12.01.2017 у чинній редакції). Здобувач продемонструвала належний рівень наукової кваліфікації і може бути рекомендована до присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

Офіційний рецензент:

Доцент кафедри терапії, сімейної
медицини, гематології і трансфузіології
Національного університету охорони
здоров'я імені П.Л. Шупика,
кандидат медичних наук, доцент



Г.І. Мороз