

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії і неонатології
факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

Дубея Леоніда Ярославовича

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

Геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) є одним з найбільш небезпечних ускладнень. Незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні та можливостях супровідної терапії, ризик рясних кровотеч у цій когорті пацієнтів залишається вкрай високим. Згідно з даними сучасних досліджень, летальність при появі рясних кровотеч у таких хворих складає приблизно 15 - 20%. Наявні шкали для оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ орієнтовані на ризики розвитку коагулопатії споживання при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання, та не враховують залучення судинної ланки.

Аналіз наукових публікацій останніх років з вивчення коагуляційних порушень при гематологічних новоутвореннях обґрунтовує важливість оцінки показників фактора фон Віллебранда у хворих з ГМЛ в першому гострому періоді захворювання. Фактор фон Віллебранда вже внесений в сучасні міжнародні стандарти діагностики при хронічних мієлопроліферативних та

лімфопроліферативних захворюваннях, що вказує на його залучення до патогенетичних механізмів виникнення геморагічного синдрому у пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

Показники виживаності при прогресуванні геморагічного синдрому, виражених кровотечах шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи у хворих з ГМЛ підтверджують актуальність вивчення цієї теми та вказують на необхідність пошуку нових факторів ризику розвитку та прогресування кровотеч в цій когорті хворих

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

Обґрунтованість наукових положень та висновків дисертаційної роботи Ступакової З.В. базується на комплексному підході до вирішення поставлених завдань та забезпечення достатнім обсягом даних. Дане дисертаційне дослідження охоплює результати аналізу даних 80 пацієнтів із ГМЛ.

Достовірність основних наукових положень дисертації базується на структурованій методології та комплексному підході до вирішення поставлених завдань. Системний виклад матеріалу та послідовність наукового пошуку забезпечують якість отриманих результатів і логічну обґрунтованість висновків. В роботі простежується етапність виконання всіх завдань, логічна структура та методологічна коректність викладення результатів.

Репрезентативність сформованої вибірки забезпечила можливість детального вивчення показників фактора фон Віллебранда та проведення динамічного моніторингу геморагічного синдрому для оцінки ступеня його вираженості або посилення протягом усього періоду спостереження. Застосування сучасних математичних методів аналізу, включаючи багатофакторну логістичну регресію, ROC-аналіз та регресію пропорційних ризиків Кокса, дозволило автору не лише виявити закономірності, а й підтвердити достовірність основних положень та розробити математичну модель прогнозування геморагічних ускладнень

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що уперше в Україні було встановлено кореляційний зв'язок між показниками фактора фон Віллебранда: ристоцетин кофакторної активності фактора фон Віллебранда та співвідношення $vWF:RCo/Ag$ та доведено їх комплексний вплив на появу та вираженість геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ в першому гострому періоді.

Автором уперше показано, що бластоз периферичної крові пов'язаний з виникненням та посиленням геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ у першому гострому періоді, який є найкритичнішим з огляду на патогенез даної нозології. Вперше встановлено що наявність геморагічного синдрому на етапі ініціального скринінгу у хворих з ГМЛ асоційовано з гіршою виживаністю.

Уперше в Україні, за допомогою методу багатофакторної логістичної регресії, розроблено прогностичну модель, до якої увійшли показники - бластоз периферичної крові, співвідношення $vWF:Ag/RCo$, та стать, як незалежні предиктори виникнення тяжкого геморагічного синдрому. З використанням сучасних статистичних та математичних методів аналізу вперше було розроблено математичну модель оцінки ризику виникнення тяжких кровотеч у хворих з ГМЛ.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання запропонованої моделі прогнозування кровотеч у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціальної діагностики для вчасної корекції та посилення превентивних методів терапії.

Результати ROC-аналізу підтвердили належний рівень чутливості та специфічності моделі, що дозволяє рекомендувати її для індивідуалізованого прогнозування ризику кровотеч.

Імплементация викладених положень у клінічну практику забезпечить

проведення ранньої стратифікації ризику виникнення рясних кровотеч та важких потенційних геморагічних ускладнень. Розроблена модель сприяє ранньому виділенню пацієнтів груп ризику, своєчасному застосуванню превентивних заходів, вдосконалення тактики ведення хворих на ГМЛ та врешті покращенню виживаності цієї когорти хворих.

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

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

Основні положення та результати даного дисертаційного дослідження були обговорені на 8 міжнародних гематологічних та онкологічних конгресах.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота складається з основних розділів: вступ, огляд літератури, матеріалів і методів, розділів результатів дослідження, обговорення результатів дослідження, висновків та списку використаних джерел. Робота викладена на 166 сторінках та містить достатній обсяг графічних ілюстрацій та таблиць.

У **вступі** дисертантка наводить актуальність теми, мету, завдання, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. В даному розділі висвітлено інформацію щодо апробації результатів дисертаційної роботи, представлено особистий внесок здобувача та висвітлено основні публікації у яких опубліковані основні результати роботи та тих, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження.

У **першому розділі** систематизовано дані сучасних літературних джерел щодо розвитку геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ. Розділ сфокусовано

на основних механізмах розвитку рясних кровотеч, детально описано основні відомі механізми, серед яких розглянуто значення тромбоцитопенії, тромбоцитопатії, коагулопатії, роль судинної стінки та безпосередньо фактору фон Віллебранда. Окрему увагу приділено можливим механізмам профілактики та корекції геморагічних ускладнень.

У другому розділі “Матеріали та методи досліджень” детально описана загальна характеристика обстежених пацієнтів, наведено двоетапний дизайн дослідження, критерії включення та виключення, загальні методи обстеження системи згортання та їх детальна характеристика. У даному розділі детально описано модифіковану шкалу ВООЗ для оцінки вираженості кровотечі за якою проводили оцінку ступеня геморагічного синдрому. Обрані методи статистичної обробки даних є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням.

Розділ 3 присвячений результатам досліджень, складається з 5 підрозділів. У підрозділі 3.1. надана детальна характеристика клініко-демографічним особливостям та основним лабораторним показникам у хворих з ГМЛ та проведено кореляційний зв'язок отриманих показників зі ступенями геморагічного синдрому на етапі первинної діагностики та у періоді спостереження. Підрозділи 3.2 та 3.3 присвячені характеристиці кількісних та якісних показників фактору фон Віллебранда та оцінці їх кореляційного зв'язку з геморагічним синдромом на різних етапах дослідження. Проведено детальний аналіз ристоцетин-кофакторної активності та співвідношення ристоцетин-кофакторної активності/антигену фактору фон Віллебранда, визначено їх середні рангові значення та проведено аналіз множинних порівнянь, який виявив статистично достовірну різницю між групами з різними ступенями геморагічного синдрому на етапі ініціального скринінгу та в періоді спотереження у хворих з ГМЛ. У підрозділі 3.4 проведено аналіз загальної виживаності та ефективності відповіді на індукційну хіміотерапію у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. Доведено що відсутність геморагічного синдрому на етапі первинної діагностики у 2,2 раза

покращувала виживаність у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ, а наявність геморагічного синдрому легкого ступеня в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ підвищувала ризик смерті на 44 %. **Підрозділ 3.5.** присвячений побудові математичної моделі оцінки ризику важких геморагічних ускладнень у хворих з ГМЛ за допомогою методу багатofакторного логістичного регресійного аналізу. Детальна характеристика показників, етапність оцінки та включення значущих факторів, оцінка прогностичної цінності методом ROC-аналізу та наведені приклади обґрунтовують ефективність побудованої моделі логістичної регресії в прогнозуванні оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ.

У розділі **“Обговорення результатів дослідження”** дисертанткою проведено детальний огляд та порівняльну оцінку отриманих даних та даних сучасних літературних джерел. Розділ логічно структурований та містить послідовний аналіз даних, що забезпечує цілісне сприйняття матеріалу.

Подані у роботі **висновки** базуються на результатах проведеного дослідження, мають належне обґрунтування та відповідають поставленій меті й завданням. Список використаних літературних джерел містить 161 посилання, складений згідно з діючими вимогами.

Дисертаційна робота містить достатню кількість ілюстрацій, таблиць та рисунків, що сприяє кращому сприйняттю викладеного матеріалу.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Зміст дисертації Ступакової З.В. на тему «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОЗ №40 від 12.01.2017 року.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Подана дисертаційна робота являє собою цілісне та самостійне наукове

дослідження, у межах якого чітко визначено мету, завдання та за допомогою сучасних методів статистичної та аналітичної обробки, досягнуто їх реалізації. Автором обґрунтовано обрано сучасні методологічні та методичні підходи, що забезпечило логічну послідовність наукового пошуку та коректність інтерпретації результатів. У роботі здійснено ґрунтовний порівняльний аналіз отриманих даних, які характеризуються достовірністю та не викликають сумнівів. Принципових зауважень до поданого у дисертації матеріалу не виявлено.

В якості дискусії виникли наступні запитання:

1. Яким чином результати Вашого дослідження можуть вплинути на тактику ведення пацієнтів з ГМЛ?
2. Які подальші напрями досліджень Ви вважаєте найбільш перспективними на основі отриманих результатів?

Висновок

Дисертаційна робота 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», виконана здобувачем особисто, має визначену наукову новизну, практичне та теоретичне значення отриманих результатів. Автором було досягнуто зазначеної мети з послідовним підходом до виконання поставлених завдань та обґрунтуванням висновків. У своїй роботі Ступакова Зінаїда Володимирівна запропонувала новий підхід до оцінки ризику виникнення важких геморагічних ускладнень на основі доступних демографічних та лабораторних показників, що можуть бути впроваджені в реальну клінічну практику. Результати роботи викладені у достатній кількості публікацій та пройшли апробацію на національних та міжнародних конгресах закордоном.

Представлена робота за своєю актуальністю, методологічною якістю,

науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам 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 12.01.2022 року, № 44 .

Аналіз наукової роботи дає підстави для висновку про те, що дисертація Ступакової Зінаїди Володимирівни є самостійним завершеним дослідженням, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького



Підпис _____
Свідчую _____
Провідний фахівець
відділу кадрів
ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"

Л.Я. Дубей