

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, головного наукового співробітника
Інституту гематології і трансфузіології Державної установи “Національний
науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології
Національної академії медичних наук України”

Третяк Наталії Миколаївни

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 залишається однією з найбільш поширених і клінічно складних форм гострих лейкемій, що характеризується високою летальністю, значною частотою ускладнень та необхідністю інтенсивного, багатокomпонентного лікування. Одним із провідних чинників несприятливого перебігу захворювання є геморагічний синдром, який може виникати вже на момент встановлення діагнозу та суттєво впливати на ранню смертність, перебіг індукційної терапії та загальний прогноз пацієнтів.

Незважаючи на впровадження сучасних протоколів лікування та вдосконалення підтримуючої терапії, проблема своєчасної оцінки ризику геморагічних ускладнень при гострій мієлоїдній лейкемії залишається недостатньо вирішеною. Традиційні лабораторні показники системи

гемостазу не завжди відображають реальний ризик розвитку тяжких кровотеч, а наявні шкали оцінки геморагічного ризику мають обмежену прогностичну цінність та не враховують специфічні патогенетичні механізми порушень гемостазу при ГМЛ.

У цьому контексті особливий інтерес становить фактор фон Віллебранда, який відіграє ключову роль у первинному гемостазі та взаємодії тромбоцитів із судинною стінкою. Зміни рівня антигену фактора фон Віллебранда та його функціональної активності можуть відображати складні порушення ендотеліальної функції та системи згортання крові при ГМЛ. Водночас роль показників фактора фон Віллебранда у прогнозуванні геморагічного синдрому у хворих із вперше діагностованою гострою мієлоїдною лейкемією залишається недостатньо вивченою та суперечливою, що підкреслює актуальність обраної здобувачем теми.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що автором вперше в Україні комплексно оцінено роль показників фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічного синдрому у пацієнтів з вперше діагностованою гострою мієлоїдною лейкемією.

Уперше розроблено та обґрунтовано багатфакторну математичну модель прогнозування геморагічного ризику у хворих на ГМЛ, яка дозволяє здійснювати ранню стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику кровотеч. Показано, що запропонована модель характеризується прогностичною точністю та може бути використана в клінічній практиці.

Отримані результати розширюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми порушень гемостазу при гострій мієлоїдній лейкемії та створюють наукове підґрунтя для впровадження персоналізованих підходів до профілактики геморагічних ускладнень.

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

Положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та достовірними, базуються на результатах власних досліджень автора, виконаних на достатньо репрезентативній вибірці пацієнтів із вперше діагностованою гострою мієлоїдною лейкемією із застосуванням сучасних клінічних, лабораторних та статистичних методів дослідження.

Обґрунтованість отриманих результатів підтверджується коректно обраним дизайном дослідження, чітко визначеними критеріями включення та виключення, використанням адекватних методів статистичного аналізу, а також логічною послідовністю інтерпретації отриманих даних. Проведений порівняльний аналіз і застосування багатфакторної математичної моделі забезпечили об'єктивність оцінки незалежного впливу досліджуваних показників на ризик розвитку геморагічного синдрому.

Достовірність висновків також підтверджується їх узгодженістю з даними сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових досліджень, відтворюваністю результатів та високими показниками прогностичної ефективності запропонованої моделі. Практичні рекомендації є логічним продовженням отриманих результатів, ґрунтуються на доказовій базі та можуть бути використані у клінічній гематологічній практиці.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

Отримані в дисертаційній роботі результати мають вагоме теоретичне та практичне значення. У теоретичному аспекті вони поглиблюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії, зокрема щодо

ролі показників фактора фон Віллебранда та їх взаємозв'язку з клінічним перебігом захворювання.

Практичне значення роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для ранньої стратифікації ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою гострою мієлоїдною лейкемією. Розроблена багаторфакторна прогностична модель є клінічно орієнтованою, базується на доступних лабораторних і клінічних показниках та може бути впроваджена у практику гематологічних відділень з метою оптимізації тактики ведення хворих і персоналізації профілактичних заходів.

Отримані результати можуть бути використані у клінічній гематології, при розробці локальних протоколів ведення пацієнтів, а також у навчальному процесі під час підготовки лікарів-інтернів та лікарів-спеціалістів.

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

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи відображені у публікаціях автора за темою дослідження. Результати дисертації опубліковані у чотирьох наукових публікаціях, з яких три — у фахових наукових журналах, включених до «Переліку наукових фахових видань України», при цьому дві статті індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus та/або Web of Science.

Одержані результати підтверджується отриманням патенту України на корисну модель. Основні положення та результати дисертаційного дослідження пройшли апробацію та були представлені для фахового обговорення на восьми міжнародних гематологічних та онкологічних

конгресах, що свідчить про їх актуальність, наукову значущість та інтерес з боку професійної спільноти.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота структурно включає вступ, огляд літератури, розділ “Матеріали та методи досліджень”, розділи результатів дослідження, розділ “Обговорення результатів дослідження”, висновки та список використаних джерел. Робота оформлена згідно з чинними вимогами до оформлення дисертаційних робіт обсягом

Вступ обґрунтовує передумови вибору теми дисертації, її актуальність, мету, завдання, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. На завершення даного розділу зазначено інформацію про апробацію 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.

Перший розділ “Огляд літератури” містить комплексний аналіз даних наукової літератури. Структура огляду є логічною: від відомих даних що стосуються ризиків розвитку кровотеч у хворих з гострою мієлоїдною лейкемією до методів корекції та можливих механізмів патогенетичного впливу на ризик розвитку кровотеч. Автор обґрунтовано фокусується на геморагічному синдромі, як відомому важкому ускладненні, що нерідко призводить до летальних наслідків. У розділі чітко окреслено проблемні аспекти досліджуваної теми та окреслено перспективні напрями власного дослідження, що свідчить про цілеспрямований характер наукової роботи.

У розділі який присвячений **матеріалам і методам дослідження** автор описує характеристику дослідницької групи та групи контролю. Група контролю не використовувалась для міжгрупових порівнянь, задіяна

виключно для описової статистики, що повністю відображає відповідність отриманих результатів завданням даного дослідження. У даному розділі дисертант надає інформацію про критерії включення та виключення з дослідження, шкалу оцінки ступеня геморагічного синдрому ВООЗ, методи статистичної обробки отриманих результатів та методики дослідження які використовувались для оцінки показників системи згортання. Розділ побудований логічно і структуровано.

Третій розділ зосереджений на результатах власних досліджень. У першій частині підрозділу 3.1 автор детально опису лабораторні та демографічні характеристики пацієнтів з ГМЛ. В подальшому досліджується та описується характеристика стандартних показників системи згортання на двох етапах: під час ініціального скринінгу та у періоді постцитостатичної міелосупресії. Підрозділи 3.2 і 3.3 присвячені оцінці показників фактора фон Віллебранда, а саме його кільких (FVIII та vWF:Ag) та функціональних (vWF:FVIII та vWF:RCo) показників. На завершення підрозділу 3.2 характеристика також надається важливому інтегральному показнику співвідношення vWF:Ag/RCo та показано його статистичну значущість у розвитку геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ.

Загальна виживаність та відповідь на індукційну терапію детально описані у підрозділі 3.4. Виживаність пацієнтів з ГМЛ за період спостереження склала 37,5 %, що повністю відповідає даним сучасних літературних джерел. У даному підрозділі автор наводить порівняльну характеристику щодо особливостей призначення інтенсивних та не інтенсивних курсів терапії, зокрема у хворих похилого віку. У підрозділі висвітлено прогностичне значення геморагічного синдрому на етапі ініціального скринінгу та проаналізовано його кореляційний зв'язок із виживаністю пацієнтів. Підрозділ 3.5 зосереджений на побудові математичної моделі. Шляхом покрокової логістичної регресії до моделі

поетапно були введені показники, до якої увійшли бласти периферійної крові, співвідношення $vWF:Ag/RCo$ та стать. Методом ROC аналізу автор визначає оптимальну порогову точку та підтверджує чутливість і специфічність математичної моделі.

Розділ обговорення результатів дослідження містить аналіз отриманих даних та їх порівняння з результатами сучасних наукових досліджень. Детальна оцінка даних сучасної літератури, послідовність та структурованість викладу матеріалу роблять його чітким, логічним та науково обґрунтованим.

Сформульовані у дисертації висновки є логічними, науково обґрунтованими, впливають із отриманих результатів і відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Дисертаційне дослідження Ступакової З. В. на тему «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» за своєю структурою, змістовним наповненням, логічною побудовою та оформленням відповідає встановленим вимогам до виконання дисертаційних робіт. Матеріали дослідження викладено відповідно до затверджених наказом МОН України від 12 січня 2017 року вимог № 40.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Ступакової З. В. є завершеним, самостійним та цілісним науковим дослідженням, у якому реалізовано поставлену мету та повністю реалізовано визначені завдання.

Структура роботи є логічною, послідовною та відповідає загальноприйнятим вимогам до дисертаційних досліджень. Зміст

дисертації відзначається належним рівнем методологічного забезпечення, коректним використанням сучасних методів статистичного аналізу та обґрунтованою інтерпретацією отриманих результатів. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не виявлено.

В якості дискусії виникли наступні запитання:

1. Які патогенетичні механізми, на Вашу думку, пояснюють взаємозв'язок між показниками фактора фон Віллебранда та розвитком геморагічного синдрому при ГМЛ?
2. Чому Ви обрали саме модифіковану шкалу ВООЗ для оцінки геморагічного синдрому, в чому її переваги для пацієнтів з ГМЛ?

Висновок

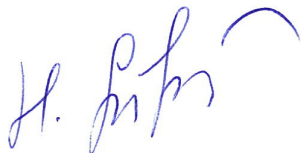
Дисертаційна робота Ступакової Зінаїди Володимирівни на тему «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», присвячена актуальній проблемі оцінки геморагічних ускладнень за допомогою запропонованої математичної моделі. Робота містить наукові положення та обґрунтовані результати, що мають важливе значення для вирішення актуального науково-практичного завдання – оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому важкого ступеня у хворих з гострою мієлоїдною лейкемією на етапі первинної діагностики. З огляду на актуальність теми, наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, обґрунтованість висновків, та з урахуванням особистого внеску здобувача робота 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 №44 від 12.01.2022 року, а також вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40. Автор дисертаційної роботи, Ступакова Зінаїда Володимирівна, повністю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність - «Гематологія»)

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник Інституту
гематології і трансфузіології Державної
установи «Національний науковий центр
радіаційної медицини, гематології та
онкології Національної академії медичних
наук України»

Доктор медичних наук, професор



Наталія ТРЕТЯК

