

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Національного університету

охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, професор



Наталія САВИЧУК

11 12 2025 року

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації Ступакової Зінаїди Володимирівни

(прізвище, ініціали здобувача)

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

(назва дисертації)

що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі
знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

Призначені наказом Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика від « 5 » грудня 2025 № 5035 голова та рецензенти, а саме:

Голова – **КУЧЕР Олена Володимирівна**, доктор медичних наук, професор
кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології,

Рецензент: **МОРОЗ Галина Іванівна**, кандидат медичних наук, доцент
кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології,

Рецензент: **БІЛЯЄВ Андрій Вікторович**, доктор медичних наук, професор
кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології,

Розглянувши дисертацію Ступакової Зінаїди Володимирівни на тему:
«Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного
синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією», що подається на
здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за
спеціальністю 222 «Медицина» (тему дисертації затверджено рішенням Вченої
ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
«18» грудня 2024 року (протокол № 10), наукові публікації, в яких висвітлено
основні наукові результати, а також за результатами фахового семінару
профільних кафедр (терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології та
кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології)

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від «10» грудня 2025 року (протокол №), ухвалили:

1. Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі функціональних порушень фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічного синдрому різного ступеня в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) у першому гострому періоді. Кровотечі посідають особливе місце серед ускладнень уперше виявленої ГМЛ через динамічний та багатофакторний характер розвитку. Згідно з даними дослідження Но G et. al., 2017, саме кровотечі є однією з основних причин ранньої летальності у хворих з ГМЛ під час індукційного курсу хіміотерапії з частотою від 12,4 % до 14,1 % ($p = 0,044$) в різних вікових групах. Високий ризик розвитку масивних кровотеч у хворих з ГМЛ зумовлений поєднанням вираженої тромбоцитопенії, зниженням функціональної активності тромбоцитів та порушенням коагуляційної ланки гемостазу. Водночас більшість досліджень проводилися в клінічно та біологічно неоднорідних когортах без урахування морфологічних варіантів ГМЛ або особливостей перебігу геморагічного синдрому. Крім того, роль показників фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічних ускладнень при ГМЛ залишається недостатньо вивченою та не була предметом цілісного системного аналізу.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження за темою “Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією” виконано з власної ініціативи за кошти виконавця (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.

3. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Дисертанткою особисто проведено аналіз наукових джерел за темою роботи, актуальність теми, сформувано мету та завдання, розроблено дизайн дисертаційної роботи, відібрано тематичних хворих, яким було проведено клініко-гематологічне, стандартне коагулологічне обстеження, а також визначено показники комплексу фактора фон Віллебранда (vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:FVIII, FVIII) до початку індукційної терапії.

Дисертантка власноруч проводила всі коагулологічні вимірювання на апараті

ACL Elite Pro та ACL TOP 300 (Instrumentation Laboratory) на базі Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України”. Дисертанткою самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, проведено аналіз і узагальнення отриманих даних, сформульовано всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, розроблено математичну модель оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому у хворих з уперше виявленою ГМЛ.

4. Ступінь достовірності результатів проведених досліджень, висновків та рекомендацій, що викладені у дисертації.

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень та наказів МОЗ України. Наукові положення, висновки та рекомендації, які викладені в роботі, отримані на достатньому фактичному матеріалі. Достовірність даних підтверджена, окрім достатнього обсягу спостережень, використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних.

5. Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

Вперше в Україні встановлено, що функціональні показники фактора фон Віллебранда - $vWF:RCo$ та зменшення співвідношення $vWF:RCo/Ag$, визначені у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді захворювання є незалежними прогностичними факторами розвитку тяжких кровотеч в подальшому перебігу захворювання.

Вперше доведено, що ризик розвитку ранніх геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу пов'язаний із інтенсивністю бластемії, а наявність геморагічного синдрому будь-якої градації тяжкості під час ініціального скринінгу асоціюється з гіршим прогнозом виживаності у даній когорті хворих.

Уперше, на основі аналізу даних комплексного дослідження кількісних та функціональних показників фактора фон Віллебранда, інших клініко-лабораторних показників при первинному обстеженні, розроблено математичну модель оцінювання ризику розвитку тяжких кровотеч у пацієнтів з ГМЛ та встановлено кількісні критерії для стратифікації пацієнтів у групу високого ризику кровотеч — для застосування персоніфікованих підходів в стратегії подальшого їх лікування.

6. Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Розроблена модель прогнозування дозволяє здійснювати ранню стратифікацію ризику кровотеч, планувати відповідні превентивні заходи та забезпечувати більш інтенсивне спостереження за пацієнтами з групи високого ризику з метою підвищення ефективності терапії та зниження частоти тяжких геморагічних ускладнень.

7. Обізнаність здобувача з результатами наукових досліджень інших вчених за обраною тематикою.

Здобувачем у процесі написання дисертації опрацьовано 161 актуальних літературних праць інших вчених, з яких 3 кирилицею та 158 латиницею, а саме: роботи Versluis J., Bumbea H., Alnuaimy S. L., Vinholt P. J., Chowdhury M. U., Dixit A., Parker E. T., Seidizadeh O., Isidori A., Unar A., Fleischmann M., Poston J., Slichter S. J. та інших, присвячені вивченню процесу згортання, ДВЗ синдрому, профілактичній замісній гемостатичній терапії та патофізіологічних механізмів змін фактору фон Віллебранда за наявності різноманітних патологічних станів та гематологічних неоплазій. За обраною тематикою здобувач має високу обізнаність з результатами наукових досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 4 публікаціях, зокрема 3 статтях 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

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Ступакова З.В. Геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та вплив порушень системи згортання на перебіг захворювання. Клінічна онкологія. 2021 Dec;11(3–4):1–4.

doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28569

<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/28569/gemoragichnij-sindrom-u-pacientiv-z-gostroyu-mieloïdnoyu-lejkemicyu-ta-vpliv-porushen-sistemi-zgortannya-krovi-na-perebig-zahvoryuvannya>

ISSN 2410-2792 (Print)

ISSN 2663-466X (Online)

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, ГМЛ, кровотечі, профілактика кровотеч, фактор фон Віллебранда, антиген фактора Віллебранда (vWF:Ag), ристоцетин кофакторна активність (vWF:RCo).

2. Stupakova Z., Karnabeda O., Isaiev K., Melnyk U. Efficacy and safety of current treatment regimens for acute myeloid leukemia in elderly patients. Cancer Investigation 2025. July;43(6),453–466.

DOI: 10.1080/07357907.2025.2533279. PMID: 40679037.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07357907.2025.2533279>

ISSN: 0735-7907 (Print)

ISSN: 1532-4192 (Online)

Key words: palliative care, geriatric treatment, hypomethylating agents, BCL2 inhibitors, venetoclax, azacytidine

3. Ступакова З.В., Хіміон Л.В., Дягіль І.С., Карнабеда О.А. Прогностичне значення порушень фактора фон Віллебранда при геморагічному синдромі у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. Клінічна та профілактична медицина. 2025 Oct;6(44):27–37.

DOI: 10.31612/2616-4868.6.2025.03

<https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/628/573>

ISSN: 3041-1521 (online)

ISSN: 2616-4868 (print)

Ключові слова: ГМЛ, фактор фон Віллебранда, ристоцетин-кофакторна активність (vWF:RCo), антиген фактора фон Віллебранда (vWF:Ag), геморагічний синдром, кровотечі, коагулопатія.

ПАТЕНТ НА ВИНАХІД (КОРИСНУ МОДЕЛЬ)

1. Ступакова З. В., Дягіль І.С. Спосіб оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому тяжкого ступеня у хворих з вперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією : пат. на винахід № 158340, Україна. № заявки № U 2024 02956; заявл. 04.06.2024 ; опубл. 22.01.2025, бюлетень №4.

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/094381645/publication/UA158340U?q=UA%20158340U>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Stupakova Z., Dyagil I., Karnabeda O., Tovstohan A., Martina Z. AML-134: Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients

with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020. Vol. 20. P. 183. doi: 10.1016/s2152-2650(20)30718-7.

2. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Menzarar H. Reinforcing of Platelets Activity in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Concomitant COVID-19 Infection [abstract] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 5, Suppl. 2.

3. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective analysis [abstract] // *American Journal of Hematology*. 2021. Vol. 96, Suppl. 5. P. S5–S6.

4. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Alterations in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): updated prospective analysis // *HemaSphere*. 2022. Vol. 6. P. 1726–1727. doi: 10.1097/01.hs9.0000850236.13859.bd.

5. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Impairment of primary hemostasis as an additional risk factor of haemorrhage in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2022. Vol. 22, No. 3. P. 226. doi: 10.1016/s2152-2650(22)01247-2.

6. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Modifications in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study in a real-life cohort, updated results // *HemaSphere*. 2023. Vol. 7. Suppl. 3. P. e1795585. doi: 10.1097/01.hs9.0000969264.17955.85.

7. Stupakova Z, Karnabeda O, Isaiev K, Sergeieva A, Ehorova T, Yurkivska-Mesropian I, Khurdepa K, Dyagil I. Efficacy and safety of novel therapy approaches for acute myeloid leukemia (AML) in elderly patients: Ukrainian prospective study // *HemaSphere*. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4670.

8. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Melnyk U, Ehorova T. Significance of peripheral blood parameters and primary hemostasis indicators in previously untreated acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // *HemaSphere*. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4736.

9. Впровадження наукових досліджень у практику.

Результати дослідження використовуються під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, а також впроваджені у клінічну практику у Державній установі “Національний науковий центр радіаційної медицини,

гематології та онкології Національної академії медичних України”.

10. Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідались та обговорені на закордонних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях:

1. Конгрес Lymphoma, Leukaemia & Myeloma 2021, Нью Йорк, США (19 – 23 жовтня 2021 року);
2. Конгрес Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (ISTH) 2021 Virtual Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (17 – 21 липня 2021 року);
3. Конгрес Європейської асоціації гематологів (European Hematology Association (ЕНА)) 2022, Відень, Австрія (9 – 17 червня 2022 року);
4. Конгрес Асоціації гематологічної онкології (Society of Hematologic Oncology (SOHO)) 2022, Хьюстон, Техас, США (28 вересня – 1 жовтня 2022 року);
5. Конгрес Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2023, Франкфурт, Німеччина (8 – 15 червня 2023 року);
6. Конгрес Асоціації гематологічної онкології (SOHO) 2023, Хьюстон, Техас, США (6 – 9 вересня 2023 року);
7. Конгрес Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2024, Мадрид, Іспанія (13 – 16 червня 2024 року).

Національних з'їздах, конгресах, симпозіумах:

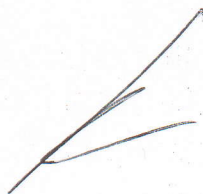
1. «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2021 року», Київ. Україна (23.12.2021)

11. Характеристика здобувача, його шлях у науці, ступінь наукової зрілості. Проведені дослідження й опубліковані наукові праці характеризують Ступакову Зінаїду Володимирівну як кваліфікованого фахівця і дослідника. Здобувач має глибокі фахові знання, педагогічний хист, здібний до наукових досліджень, вміє глибинно аналізувати, аналітично мислити та формувати висновки. На сучасному методичному рівні проводила наукові дослідження за темою дисертації, результати яких обговорено на науково - практичних конференціях в Україні та закордоном. За період навчання у закладах вищої освіти та роботи у лікувальних установах зарекомендувала себе як сумлінний здобувач та науковець, відповідальний кваліфікований лікар-гематолог. Ступакова Зінаїда Володимирівна зарекомендувала себе як висококваліфікований лікар-гематолог, добросовісний науковець та сумлінний викладач, користується повагою колег і слухачів кафедри.

Висновок

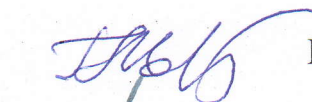
Враховуючи актуальність теми дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику, достатню повноту викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях, відповідність роботи вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», рекомендувати дисертацію **СТУПАКОВОЇ Зінаїди Володимирівни** на тему: «Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією» до розгляду у разовій спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора філософії із спеціальності 222 «Медицина».

Головуючий на засіданні
фахового семінару,
Д.м.н., професор



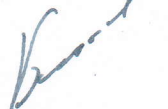
Олена КУЧЕР

Рецензент,
К.м.н., доцент



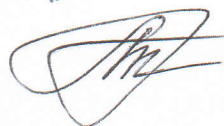
Галина МОРОЗ

Рецензент,
Д.м.н., професор



Андрій БІЛЯЄВ

Секретар фахового семінару,
К.м.н., доцент



Тетяна СИТЮК