

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента

кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова *МАНТАК Галини Іванівни*, на дисертацію «Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2– асоційованій пневмонії у дітей», що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.157, при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 24 від 05 лютого 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 05 лютого 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації *МИКИТЮК Юлії Михайлівни* на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Ступінь актуальності обраної теми.

Пневмонія у дітей залишається одним із ключових викликів сучасної педіатрії, оскільки становить значну частку госпіталізацій та продовжує спричиняти високий рівень летальності у світі. Пандемія SARS-CoV-2 істотно вплинула на структуру респіраторної патології в дитячому віці. SARS-CoV-2 здатний уражати судинний ендотелій, що робить ендотеліальну дисфункцію ключовим компонентом патогенезу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії. Розвиток ендотеліїту, мікротромбування, активація коагуляційного каскаду та порушення мікроциркуляції розглядаються як провідні механізми формування тяжкого перебігу захворювання.

Патогенез SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дитячому віці характеризується поєднанням вірусно-опосередкованого пошкодження епітелію, гіперзапальної імунної відповіді, надмірної продукції цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), підвищеної мікросудинної проникності та гіперкоагуляції.

Значний інтерес становлять також біохімічні маркери ендотеліального ушкодження – ендотелін-1, фактор росту судинного ендотелію (VEGF), прозапальні цитокіни, а також показники системи згортання крові (Д-димер, МНВ, ПТЧ, фібриноген). Особливої уваги заслуговує роль генетичних детермінант, зокрема поліморфізму $JAK2^{V617F}$, який потенційно модифікує судинну реактивність та може бути чинником підвищеної схильності до ендотеліальної дисфункції в умовах вірусного запалення.

Тому, дисертаційна робота Микитюк Юлії Михайлівни, присвячена визначенню особливостей ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих з негоспітальною пневмонією, що асоційована з SARS-CoV-2, шляхом співставлення клініко-лабораторних маркерів та показників системи згортання крові є своєчасною та актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Микитюк Юлії Михайлівни виконана на високому науковому рівні. Дисертантом було здійснено огляд наявних літературних джерел в Україні та в міжнародних наукових виданнях, проведено велику кількість клінічних спостережень. Результати досліджень були належним чином порівняні з існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Всі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами. Результати дисертаційного дослідження Микитюк Юлії Михайлівни опубліковано у 9 наукових роботах, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях України. Дві статті в журналах «Проблеми клінічної педіатрії» та «Вісник Вінницького національного медичного університету», що відносяться до фахових видань України категорії Б. Дві статті в журналах «Сучасна педіатрія. Україна» та «Український журнал Перинатологія і педіатрія», що входять в наукометричну базу Scopus. П'ять наукових праць було видано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше проведено комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, із одночасною оцінкою лабораторних, інструментальних, цитокінових, коагуляційних та генетичних показників.

Виявлено частоту та характеристики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.

Встановлено патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану негоспітальну пневмонію. Тяжкий перебіг пневмонії характеризується достовірним підвищенням рівня Ендотеліну-1 та VEGF. Виявлене зростання ІЛ-1 та ІЛ-6 підтверджує провідну роль запальних медіаторів у формуванні судинного ушкодження при SARS-CoV-2.

Вперше визначено прогностичну цінність маркерів ендотеліального ушкодження. Показано, що високі значення VEGF асоціюються з підвищеним ризиком розвитку двобічної пневмонії.

Вперше в дитячій популяції визначено вплив поліморфізму JAK2^{V617F} на маркери ендотеліального ушкодження при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії. У носіїв мутації JAK2^{V617F} зафіксоване підвищення рівня ендотеліну-1, VEGF, товщини комплексу інтима-медіа та порушення FMD, що вказує на генетичну детермінованість судинної реактивності.

Встановлено вікові особливості інструментальних показників ендотеліальної дисфункції. Найвищі значення FMD визначено у дітей віком 1-4 роки. Діаметр плечової артерії після проби також був максимальним у цій групі. Показники ТКІМ зростали з віком і були найвищими у групі 5-18 років.

Продемонстровано високу діагностичну інформативність інструментальних методів оцінки ендотеліальної функції. Показано, що FMD має чутливість 88,09 %, специфічність 85,69 %, точність 90,22 %, а ТКІМ – чутливість 71,05 %, специфічність 79,52 %, точність 90,51 %, що підтверджує їхню ефективність як неінвазивних маркерів ендотеліального ушкодження.

Сформовано комплекс прогностично значущих маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей. Підвищення СРП, прокальцитоніну та фібриногену достовірно асоціюється з вищими рівнями ендотеліну-1 та VEGF, що підтверджує інтегральну роль запального та судинного компонентів у формуванні тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації Миктюк Ю.М. науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 160 дітей віком від 1 місяця до 18 років, які склали основну групу спостереження. У всіх хворих вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювання, також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. Дисертаційне дослідження виконане з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики. Застосування інформативних клінічних, біохімічних, імуноферментних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених дисертантом даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота, присвячена визначенню особливостей ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих з негоспітальною пневмонією, що асоційована з SARS-CoV-2, шляхом співставлення клініко-лабораторних маркерів та показників системи згортання крові, виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень.

Методи, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, оскільки спрямоване на використання доступних методів діагностики.

Обґрунтовано доцільність включення визначення ендотеліну-1 та VEGF до комплексу обстеження дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Встановлено, що ці маркери відображають тяжкість перебігу, ступінь

ендотеліального ушкодження та ризик розвитку ускладнень, включно з двобічною пневмонією. Доведено клінічну інформативність показників системи згортання крові, а саме підвищення Д-димеру, МНВ та ПТЧ є доступними ранніми індикаторами гіперкоагуляції й можуть бути використані для моніторингу ризику тромботичних ускладнень у дітей. Запропоновано використання ТКІМ і FMD як неінвазивних маркерів ендотеліальної дисфункції. Висока чутливість та специфічність інструментальних показників дозволяє застосовувати їх для: раннього виявлення тяжкого перебігу; визначення груп ризику розвитку ускладнень; моніторингу ефективності терапії. Окрім того, визначено клінічну значущість поліморфізму JAK2^{V617F}. Врахування цього генетичного індикатора дає змогу покращити стратифікацію ризиків та індивідуалізувати підхід до ведення дітей із пневмонією. Створено передумови для формування прогностичних моделей перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії із застосування лабораторних та інструментальних маркерів, що дозволяє прогнозувати розвиток ускладнень і тяжкість перебігу захворювання.

Дисертаційна робота є фрагментом наукового дослідження кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова:

- «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» - № державна реєстрація № 0119U000327, 2020-2024;
- «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини» - № держреєстрації 0124u001369, 2024-2028.

Отримані дисертантом результати дослідження суттєво доповнюють існуючі знання та надають нові важливі відомості стосовно розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукових досліджень впроваджені у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України;

кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України; кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету МОЗ України;

у практичну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»;

КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня Вінницької обласної ради»;

КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради», м. Чернівці;

КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Миколая».

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами аналізу матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не виявлено порушення автором правил академічної доброчесності. Дисертаційна робота Микитюк Юлії Михайлівни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Микитюк Юлії Михайлівни «Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2– асоційованій пневмонії у дітей», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Дудник Вероніки Михайлівни, є самостійною завершеною науковою працею, що містить нові науково обґрунтовані результати щодо

особливостей ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією, визначення її клініко-лабораторних маркерів, цитокінових та коагуляційних індикаторів, а також ролі генетичних факторів; має важливе теоретичне і практичне значення для вдосконалення діагностики, прогнозування та профілактики ускладнень. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційна робота 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 січня 2022 р. № 44 зі змінами (внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації»), а сама авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний рецензент

**доцент ЗВО кафедри педіатрії №2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
к.мед.н., доцент**

Галина МАНТАК