

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, **Хромих Катерини Вадимівни** на дисертацію аспірантки кафедри педіатрії № 2 **Микитюк Юлії Михайлівни** на тему «**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 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Ступінь актуальності обраної теми. Негоспітальна пневмонія у дітей залишається однією з провідних причин госпіталізації та тяжких ускладнень у педіатричній практиці. Пандемія SARS-CoV-2 суттєво змінила епідеміологію та клінічний перебіг респіраторної патології в дитячому віці, зумовивши зростання частоти вірусних уражень легень, підвищення питомої ваги тяжких і ускладнених форм пневмонії, а також формування нових патогенетичних механізмів захворювання. У цьому контексті особливого значення набуває вивчення системних судинних порушень, зокрема ендотеліальної дисфункції, яка нині розглядається як один із ключових компонентів патогенезу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії.

Відомо, що SARS-CoV-2 має тропність до ендотеліальних клітин, що призводить до розвитку ендотеліїту, порушення мікроциркуляції, активації коагуляційного каскаду та формування гіперкоагуляційного стану. Однак більшість наукових даних щодо ролі ендотеліальної дисфункції при COVID-19 отримані у дорослій популяції, тоді як у дітей ці механізми залишаються недостатньо вивченими, а чіткі клініко-лабораторні критерії ранньої діагностики судинних порушень відсутні. Це значно обмежує можливості

своєчасної стратифікації ризиків, прогнозування перебігу захворювання та профілактики ускладнень у педіатричній практиці.

Особливої уваги потребує комплексна оцінка лабораторних (ендотелін-1, VEGF) та інструментальних (FMD, ТКІМ) маркерів ендотеліального ушкодження, показників системного запалення, змін гемостазу та їх взаємозв'язку з клінічними проявами й тяжкістю перебігу SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей. Додатково актуальним є вивчення генетичних чинників, зокрема поліморфізму $JAK2^{V617F}$, який потенційно може модифікувати судинну реактивність, сприяти гіперкоагуляції та підвищувати ризик ускладненого перебігу захворювання, що до цього часу практично не досліджувалося в дитячій популяції.

Таким чином, дисертаційна робота, присвячена комплексному дослідженню ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV2–асоційованою негоспітальною пневмонією з урахуванням клінічних, лабораторних, інструментальних, коагуляційних і генетичних чинників, є високоактуальною, науково обґрунтованою та своєчасною. Отримані результати мають важливе значення для поглиблення уявлень про патогенез захворювання, удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації підходів до ведення дітей із SARS-CoV-2–асоційованою пневмонією.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, у роботі проаналізовано 203 джерела іноземної та української літератури переважно за останні п'ять років, визначено пріоритет в удосконаленні діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2–асоційованою пневмонією.

Дисертаційне дослідження виконано на сучасному науково-методичному рівні з використанням комплексного клінічного, лабораторного, інструментального та статистичного підходів. Автором чітко сформульовано мету та завдання дослідження, які логічно взаємопов'язані та послідовно реалізовані у роботі.

Проведений аналіз даних є повним і виконаний на сучасному рівні з використанням адекватно підібраних математичних і статистичних методів. Отримані результати є достовірними і науково обґрунтованими. За матеріалом дисертаційного дослідження опубліковано 8 наукових робіт, із яких 2 статті у наукових виданнях, які відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus та 1 стаття у фаховому науковому виданні України; 5 наукових праць було видано у матеріалах науково-практичних конференцій. Також результати роботи обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях (Україна, Австрія, Нідерланди, Італія). Робота в цілому подана як суцільне закінчене наукове дослідження, виконана та підготовлена на високому науковому рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (200 обстежених, серед них 160 хворих на SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та 40 практично здорових дітей за період 2022-2023 рр.).

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. У дисертаційній роботі представлені результати, що характеризуються **науковою новизною** та істотно розширюють сучасні уявлення про патогенез SARS-CoV-2-асоційованої негоспітальної пневмонії у дітей з позицій ендотеліальної дисфункції.

У дослідженні вперше проведено **комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції** при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії з одночасною оцінкою клінічних даних, лабораторних маркерів ендотеліального ушкодження (ендотелін-1, VEGF), прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6), показників системи згортання крові, інструментальних параметрів судинної стінки (товщина комплексу інтима-медіа, потокозалежна вазодилатація), а також генетичного поліморфізму JAK2^{V617F}. Такий багатокомпонентний підхід раніше в педіатричних дослідженнях не застосовувався.

Вперше встановлено патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції у формуванні тяжкого перебігу SARS-CoV-2– асоційованої пневмонії у дітей. Показано, що тяжкий перебіг захворювання супроводжується достовірним підвищенням рівня ендотеліну-1 та VEGF порівняно з нетяжким перебігом, що поєднується зі зростанням рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, підтверджуючи інтегральну роль судинного й запального компонентів у патогенезі захворювання.

Новим є визначення **прогностичної цінності маркерів ендотеліального ушкодження**. Доведено, що високі значення VEGF (IV квартиль) асоціюються з підвищеним ризиком розвитку двобічної пневмонії, тоді як низькі значення VEGF (I квартиль) – з однобічним ураженням, що має важливе значення для стратифікації ризиків і прогнозування перебігу захворювання.

Окрім того, вперше в дітей доведено вплив **поліморфізму гена JAK2^{V617F}** на формування ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2– асоційованій пневмонії. У носіїв зазначеного поліморфізму зафіксовано достовірне підвищення рівнів ендотеліну-1, VEGF, потовщення комплексу інтима–медіа та більш виражене порушення показників FMD, що свідчить про генетично детерміновану підвищену судинну реактивність та схильність до ускладненого перебігу захворювання.

Вперше встановлено вікові особливості інструментальних показників ендотеліальної функції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та продемонстровано **високу діагностичну інформативність неінвазивних судинних методів**. Показано, що FMD характеризується чутливістю 88,09 %, специфічністю 85,69 % і точністю 90,22 %, а ТКІМ — чутливістю 71,05 %, специфічністю 79,52 % і точністю 90,51 %, що обґрунтовує їх застосування для раннього виявлення ендотеліальної дисфункції у дітей.

Усі основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи **повністю відображені в опублікованих працях здобувача**.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та базуються на комплексному використанні сучасних методів клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних досліджень. Методологічна основа роботи сформована на ґрунтовному аналізі значного обсягу сучасних наукових джерел, зокрема провідних публікацій у рецензованих фахових виданнях, присвячених проблемі SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей та механізмам ендотеліальної дисфункції.

Отримані результати ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості дітей, хворих на SARS-CoV-2–асоційовану негоспітальну пневмонію, групи практично здорових осіб, а також даних лонгітюдного спостереження і матеріалів ретроспективного аналізу. Дисертаційне дослідження характеризується чітко сформульованими метою та завданнями, які логічно узгоджені між собою і послідовно реалізовані у роботі.

Робота виконана на основі коректної методології та обґрунтованого клінічного дизайну, що відповідає загальним принципам наукового пізнання та біоетичним вимогам проведення медичних досліджень. Сформульовані висновки логічно випливають із поставлених завдань, підтверджені результатами статистичної обробки та ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу.

Досліджувані групи сформовані коректно, що забезпечує можливість адекватного статистичного порівняння та достовірної інтерпретації отриманих даних. Використані методи збору інформації, математичного аналізу та статистичної обробки відповідають меті й завданням дослідження, є загальноприйнятими та адекватними сучасним вимогам доказової медицини.

Таким чином, отримані дисертантом результати, сформульовані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково значущими,

внутрішньо узгодженими та обґрунтованими, що підтверджує високий рівень виконання дисертаційної роботи.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Основні методичні підходи, використані автором у дослідженні, ґрунтуються на системному аналізі значного масиву наукових джерел, зокрема сучасних публікацій у рецензованих фахових виданнях, присвячених обраній проблематиці. Результати роботи отримані на підставі обстеження репрезентативної вибірки хворих дітей, групи практично здорових дітей. Дисертаційне дослідження характеризується чітко визначеними метою та завданнями, логічно узгодженими між собою. Робота виконана з дотриманням коректної методології та обґрунтованого клінічного дизайну, що відповідає загальноприйнятим принципам наукового пізнання та біоетичним вимогам. Отримані результати, сформульовані наукові положення і висновки базуються на достатній кількості клінічних спостережень, логічно впливають із поставлених завдань і є науково обґрунтованими. Досліджувані групи сформовані коректно, що забезпечує можливість їх адекватного статистичного порівняння. Використані методи збору даних, математичного аналізу та статистичної обробки відповідають меті дослідження і належать до загальновизнаних у сучасній науковій практиці. Отже, отримані дисертантом результати та сформульовані висновки є науково значущими й обґрунтованими.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження розширюють сучасні уявлення про патогенез SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей з позицій ендотеліальної дисфункції та взаємозв'язку судинних і запальних механізмів. Обґрунтовано доцільність включення визначення ендотеліну-1, VEGF,

показників коагулограми, а також використання ТКІМ і FMD як неінвазивних маркерів раннього виявлення тяжкого перебігу та прогнозування ускладнень.

Результати роботи впроваджені у навчальний процес та практичну діяльність низки закладів охорони здоров'я України, що підтверджує їх практичну значущість. Результати дисертаційної роботи впроваджено 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».

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) та «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», № держреєстрації 0124u001369 (2024-2028).

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи доцільно використовувати в подальшому у науковій діяльності та освітньому процесі закладів вищої медичної освіти при викладанні дисципліни «Педіатрія». Отримані здобувачем результати досліджень впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я України.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Микитюк Юлії Михайлівни можна стверджувати, що відсутні ознаки академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації, не виявлено маніпуляцій із алфавітом, пробілами, прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності програмним засобом «StrikePlagiarism», оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 93,25%. Наявні співпадиння відповідають власним публікаціям, загальноживаними термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта, текст дисертації є оригінальним.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Вважаю, що дисертація **Микитюк Юлії Михайлівни** на тему **«Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2– асоційованій пневмонії у дітей»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеним самостійним кваліфікаційним науковим дослідженням, у якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що спрямовані на розв'язання актуальної проблеми сучасної педіатрії – удосконалення діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу SARS-CoV-2– асоційованої негоспітальної пневмонії у дітей. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота виконана на високому науковометодичному рівні. Отримані під час виконання дисертації результати мають вагоме значення для сучасної педіатрії та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. Робота у повній мірі відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у «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 КМ № 341 від 21 березня 2022 р., № 502 від 19 травня 2023 р. та № 507 від 3 травня 2024 р. і оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Микитюк Юлія Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент:

кандидат медичних наук, доцент,
доцент ЗВО кафедри педіатрії № 2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Катерина ХРОМИХ