

## ***РЕЦЕНЗІЯ ОФІЦІЙНОГО РЕЦЕНЗЕНТА***

кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, **Фурман Валентини Григорівни** на дисертацію аспірантки кафедри педіатрії № 2 **Кузь Ольги Віталіївни** на тему: **«Порушення гемостазу, що індуковані герпетичною інфекцією у дітей»**, що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.165 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 55 від 27 березня 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 9 від 26 березня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

### ***Ступінь актуальності обраної теми.***

Герпетичні інфекції у дітей є одними із найпоширеніших та мають вплив на усі органи та системи, зокрема на систему гемостазу. Порушення системи гемостазу, які вони викликають є досить різноманітними та можуть носити довготривалий та тяжкий характер. Маючи здатність активно взаємодіяти із системою гемостазу, порушують баланс між згортанням крові та фібринолізом.

Герпетичні інфекції впливають на систему гемостазу шляхом активації системної запальної відповіді, провокуючи зміни в усіх її ланках (коагуляційному каскаді, тромбоцитах, фібринолізі) за рахунок прямого та опосередкованого впливу. Це призводить до тромботичних або геморагічних ускладнень з прямим ушкодження ендотелію судин вірусом, з активацією згортальної системи. Саме тому, зважаючи на потенційну можливість виникнення тяжких ускладнень, викликаних герпес-вірусами, в

дитячому віці, критично важливим є раннє прогнозування ризику розвитку тяжких порушень гемостазу з метою подальшої профілактики цих станів.

Активна герпетична інфекція у дітей індукує гіперкоагуляцію. Внаслідок цього зростає здатність тромбоцитів до агрегації, а також підвищуються ключові маркери тромбоутворення: Д-димер та розчинні комплекси фібрин-мономеру.

Ключовим є вивчення особливостей розвитку цих порушень у дітей, дослідження зв'язку між клінічною формою та активністю герпетичної інфекції та змінами лабораторних маркерів (маркерів активності запального процесу, тромбоцитарних індексів та ін.). оскільки дитячий організм має свої фізіологічні особливості гемостазу, які можуть впливати на перебіг та прояви герпетичної інфекції. Оцінка порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей в залежності від форми та активності захворювання, дасть можливість розробити диференційований підхід до їх діагностики та лікування з розробкою персоніфікованої стратегії профілактики тромботичних та геморагічних ускладнень .

Таким чином, дисертаційна робота, присвячена комплексному дослідженню порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей, з урахуванням клінічних, лабораторних і генетичних чинників, є високоактуальною, науково обґрунтованою. Отримані результати мають важливе значення для поглиблення уявлень про патогенез порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, удосконалення їх діагностики, прогнозування перебігу з можливою профілактикою.

### ***Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.***

Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, у роботі проаналізовано 159 джерел іноземної та української літератури переважно за останні п'ять років, визначено пріоритет в удосконаленні діагностики порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією.

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 11 наукових робіт, із яких 2 статті у наукових виданнях, які відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus та 2 статті у фаховому науковому виданні України; 7 наукових праць було видано у матеріалах науково-практичних конференцій. Також результати роботи обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях (Україна, Канада, Японія, Іспанія, Німеччина, США). 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. Проведено обстеження 100 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» протягом 2022-2023 рр., віком 1 місяць – 18 років, із герпетичними інфекціями та порушеннями гемостазу та 40 практично здорових дітей. Проведення дослідження здійснювалося за умови попереднього отримання інформованої згоди батьків/опікунів, що відповідало вимогам Конвенції ООН про права дитини, а також принципам біоетики та нормам Гельсінської декларації. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, визначення С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, інтерлейкінів-1(ІЛ-1), інтерлейкінів-6(ІЛ-6), показників коагулограми, вмісту ендотеліну-1, тромбоцитарних індексів, а також визначено поліморфізм JAK2 V617F методом ПЛР. Дизайн дослідження

включав проспективне спостереження та кореляційно-регресійний аналіз отриманих даних.

*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 зміни рівню ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей із порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією та виявлено його зміни в залежності від тяжкості захворювання.

У дослідженні вперше проведено співставлення показників активності запального процесу із рівнем ендотеліну-1 у дітей із порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та встановлено, що при зростанні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 вірогідно ( $p=0,002-0,028$ ) зростає і рівень ендотеліну-1, що призводить до більш тяжких порушень у системі гемостазу ( $r_{xy}=0,306$ ,  $r_{xy}=0,412$ ,  $r_{xy}=0,371$ ).

Вперше визначено зміни тромбоцитарних індексів в аналізі крові у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від їх типу та тяжкості, а також від показників активності запального процесу, гемостазу та рівня ендотеліну-1. Проведений аналіз взаємозв'язку між тромбоцитарними індексами та рівнем ендотеліну-1, що встановив наявність позитивного взаємозв'язку між його рівнем та показниками PCT (прокальцитоніну) ( $r_{xy}=0,186$  ( $p=0,021$ )) та P-LCR (коефіцієнт великих тромбоцитів) ( $r_{xy}=0,186$  ( $p=0,021$ )), а також негативного взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 та MPV (середній об'єм тромбоциту) ( $r_{xy}=-0,206$  ( $p=0,034$ )) та PDW (ширина розподілу тромбоцитів по об'єму) ( $r_{xy}=-0,109$  ( $p=0,012$ )).

Новим є проведення дослідження, яким встановлено, що у дітей із порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, виявлено

поліморфізм гену  $JAK2^{V617F}$ , що відзначався у  $(93,33 \pm 2,51) \%$  пацієнтів із тромбоцитозом та в меншій кількості у дітей із іншими порушеннями гемостазу  $(9,76 \pm 2,48 \%$  у дітей із тромбоцитопеніями та  $55,17 \pm 3,41 \%$  – із васкулітами). Також відзначено, що рівні прозапальних цитокінів були в 1,57–2,44 рази вищими, рівень ендотеліну в 1,35 разів у дітей із наявною мутацією гену  $JAK2^{V617}$ , тромбоцитарні індекси відповідно в 1,62–1,98 разів різнились у дітей із наявною мутацією гену  $JAK2^{V617F}$  порівняно із дітьми, які не мали поліморфізму даного гену.

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 порушень гемостазу, зумовлених герпетичною інфекцією у дітей.

Отримані результати ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості дітей з порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та групи практично здорових осіб, а також даних 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, підтвержені 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, 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 випливають 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 порушення гемостазу, індуковані герпетичною інфекцією у дітей. Обґрунтовано доцільність включення визначення вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, що є фактором ризику розвитку тяжкої тромбоцитопенії, тромбоцитозу та васкуліту.

А також, вперше досліджено тромбоцитарні індекси у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, та встановлено, що вони є факторами ризику розвитку ускладнень порушень гемостазу. Серед тромбоцитарних індексів маркерами тяжкого перебігу порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, були показники MPV(середній об'єм тромбоцита) менше 5,79 fl у дітей із тромбоцитопенією та васкулітом, та більше 5,8 fl у дітей із тромбоцитозом. Відмічено зростання показника PCT (загальний об'єм тромбоцитів) вище 0,55 % відповідно для пацієнтів із тромбоцитопеніями, тромбоцитозом та васкулітами.

Встановлено, що при зменшенні показнику PDW (ширина розподілу тромбоцита) на 13,61 % існує вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу тромбоцитопенії та васкуліту, а його підвищення на 13,62 % – тромбоцитозу. При підвищенні показника P-LCR(кількість великих тромбоцитів) більше 24,94 % існував вірогідний ризик розвитку ускладнень у дітей із

тромбоцитопенією та васкулітами, а при зниженні показника менше 3,11 % - у дітей із тромбоцитозом.

Вперше встановлено, що діти, які мали порушення гемостазу, індуковані герпетичними інфекціями, з поліморфізмом гену JAK2<sup>V617F</sup> були у групі ризику по розвитку ускладненого перебігу захворювань. Виявлення вказаних факторів дає можливість вчасно провести профілактику ускладнень, пов'язаних із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені у практику роботи відділення онкогематології КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», хірургічного відділення КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної Ради, онкогематологічне відділення КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня МОР», педіатричне та хірургічне відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської Ради, а також на кафедрі педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.

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 діяльності закладів охорони здоров'я України.

***Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.***

Аналіз дисертаційної роботи Кузь Ольги Віталіївни свідчить про самостійність проведеного дослідження та його відповідність принципам академічної доброчесності. Результати роботи є оригінальними, а виклад матеріалу не містить порушень правил використання наукових джерел. Публікації, пов'язані з темою дисертації, відповідають етичним нормам наукових праць і не містять ознак академічного плагіату. За результатами перевірки тексту дисертації спеціалізованим програмним забезпеченням «StrikePlagiarism» встановлено високий рівень унікальності – 92,01%. Це підтверджує відсутність неправомірних текстових запозичень та належне оформлення посилань на використані джерела інформації.

***Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.***

Вважаю, що дисертація Кузь Ольги Віталіївни на тему «Порушення гемостазу, індуковані герпетичною інфекцією 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 порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному 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, та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

**Офіційний рецензент:**

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

**Валентина ФУРМАН**