

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Хайтовича Миколи Валентиновича, на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова 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 ВНМУ 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 в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність дослідження порушень системи гемостазу, зумовлених герпетичною інфекцією у дітей, обумовлена широким розповсюдженням герпесвірусів, поліморфізмом їх клінічних проявів та вираженим системним впливом на судинно-тромбоцитарну ланку. Добре вивчені ураження вірусами родини *Herpesviridae* нервової та імунної систем, однак, їх здатність впливати на гемостаз, порушуючи рівновагу між процесами коагуляції та фібринолізу, також має суттєве значення.

Як відомо, вплив герпетичних інфекцій на систему гемостазу реалізується через активацію системної запальної відповіді. При цьому герпесвіруси здатні спричиняти як тромботичні, так і геморагічні ускладнення. Надзвичайно актуальним є своєчасне прогнозування розвитку гемостатичних порушень у дітей із герпесвірусною тому метою роботи було встановити особливості порушень в системі гемостазу у дітей з герпетичною інфекцією

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

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова: «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей», № держреєстрації 0119U000327 (2020-2024 рр.); «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», № держреєстрації 0124U001369 (2024-2028 рр.), а автор є їх співвиконавцем:

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основні наукові положення дисертаційної роботи викладені чітко, системно та аргументовано. Концепція дослідження побудована логічно: мета, завдання, об'єкт і предмет визначені коректно та повною мірою відображають науковий зміст виконаної роботи. Сформована вибірка пацієнтів є достатньою для досягнення статистичної значущості та є репрезентативною. Використання комплексного підходу із залученням епідеміологічних, клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних досліджень і сучасних методів статистичної обробки їх результатів забезпечило можливість детального аналізу взаємозв'язків між системною запальною відповіддю, порушеннями гемостазу та розвитком ендотеліальної дисфункції у дітей із герпесвірусною інфекцією. Дослідження проведене з дотриманням вимог біоетики та відповідно до міжнародних стандартів щодо захисту прав дитини, що свідчить про належний рівень організації наукової роботи. Узагальнені наукові положення, сформульовані висновки та практичні рекомендації є послідовним підсумком проведеного дослідження, характеризуються належним рівнем доказовості та повністю відповідають поставленій меті.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед них у наукових фахових виданнях - 4 статті, а саме: 2 статті у фахових наукових виданнях МОН України категорії Б, 2 статті у фахових наукових виданнях МОН України, які включено до міжнародної наукометричної бази Scopus. Також було опубліковано 7 тез у матеріалах вітчизняних та

міжнародних науково-практичних конференцій.

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

У результаті проведеного дослідження вперше було виявлено підвищений рівень ендотеліну-1 в крові дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, доведено його зв'язок із рівнем запалення й особливостями клінічного перебігу захворювання та ступенем його тяжкості.

Вперше доведено, що рівні маркерів запалення та ендотеліну-1, а також рівні тромбоцитарних індексів вищі у дітей з поліморфізм гена JAK2 V617F, що вказує на наявність спадкової схильності до більш тяжкого перебігу герпетичної інфекції, а зокрема до порушення тромбоцитарної ланки гемостазу.

Встановлено асоціацію між рівнем активності інфекційного процесу та глибиною коагуляційних зрушень у дітей, що підкреслює роль запального компоненту в розвитку коагулопатій.

Описані два протилежно спрямовані порушення гемостазу – гіперкоагуляційні і гіпокоагуляційні, що відображає складність патогенетичних механізмів розвитку інфекції.

Авторкою обґрунтовано прогностичну цінність ряду показників системи гемостазу як маркерів ризику формування ускладненого перебігу захворювання, що розширює можливості ранньої діагностики та профілактики несприятливих наслідків.

Отримані результати повністю відображені у наукових публікаціях здобувачки, а їх ключові положення пройшли апробацію на фахових науково-практичних форумах як національного, так і міжнародного рівнів.

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

Обґрунтованість отриманих результатів забезпечується достатнім за обсягом і структурою клінічним матеріалом (обстежено 100 дітей із

герпетичними інфекціями та порушеннями гемостазу, а також 40 здорових дітей), який дозволяє формувати об'єктивні та статистично значущі висновки. Сформована вибірка пацієнтів відповідає вимогам репрезентативності та є адекватною для вирішення поставлених наукових завдань.

Використані методи лабораторної діагностики (полімеразна ланцюгова реакція, імуноферментний метод тощо) відповідають сучасним підходам клінічної медицини та міжнародним стандартам, що забезпечує високу інформативність і точність отриманих результатів. Використання методів статистичного аналізу (програма IBM SPSS Statistic Version 12) дозволили забезпечити належний рівень доказовості, достовірності та відтворюваності отриманих даних.

Проведений аналітичний огляд літератури, що включає зокрема 157 англійських джерел (майже половина з них за останні 5 років), забезпечив цілісне розуміння проблеми порушень гемостазу та дозволив аргументовано обґрунтувати доцільність і актуальність обраного напрямку дослідження.

Сформульовані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації є логічним узагальненням результатів власних досліджень і повністю відображають зміст виконаної роботи.

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

Робота характеризується високим рівнем науково-методичного виконання відповідно сучасним вимогам до медичних досліджень, що забезпечує достовірність отриманих результатів та аргументованість сформульованих висновків.

У ході роботи над дисертацією Кузь О.В. продемонструвала високий рівень професійної підготовки, здатність до глибокого наукового аналізу та вирішення складних наукових і практичних завдань у сфері охорони здоров'я.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі здобувачкою обґрунтовано доцільність розширення діагностичного алгоритму у дітей із коагулопатіями, асоційованими

з герпетичною інфекцією, шляхом визначення рівня ендотеліну-1 та прозапальних цитокінів. Доведено, що зміни рівня цих біомаркерів відображають не лише активність патологічного процесу, але й ступінь ураження ендотелію, а також корелюють із ризиком розвитку судинних ускладнень.

Принципове значення для розробки раннього втручання та оптимізації лікувальної тактики мають дані динамічного контролю показників системи гемостазу, зокрема рівня Д-димеру та характеристик тромбоцитарної ланки, що дозволяє своєчасно ідентифікувати загрозу тромботичних ускладнень у дітей із герпесвірусною інфекцією.

Запропоновано інтегральну оцінку функціонального стану ендотелію, як чутливого неінвазивного підходу до ранньої діагностики порушень гемостазу у дітей із герпесвірусною інфекцією, що забезпечує можливість формування груп підвищеного ризику та здійснення моніторингу ефективності терапії.

Встановлено роль поліморфізму гена JAK2 V617F у формуванні гемостатичних порушень у дітей із герпесвірусною інфекцією, що сприяє впровадженню сучасних принципів персоналізованої медицини у педіатричну практику.

На основі результатів дослідження розроблено прогностичні моделі, які характеризуються високою точністю щодо оцінки перебігу інфекційного процесу та ризику розвитку тяжких порушень гемостазу. Результати дослідження мають не лише практичне, але й освітнє значення, оскільки можуть бути використані у системі підготовки та безперервного професійного розвитку лікарів з метою удосконалення діагностично-лікувальних підходів у педіатрії.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені у практику роботи хірургічного відділення КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної Ради, онкогематологічне відділення КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня МОР», відділення онкогематології КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», педіатричне та хірургічне відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської Ради, а також в навчальний процес на кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського

державного медичного університету та на кафедрі педіатрії № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Кузь Ольги Віталіївни «Порушення гемостазу, що індуковані герпетичною інфекцією у дітей» має чітко вибудовану структуру та включає анотацію, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, п'ять розділів власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури та додатки.

У вступі авторка детально обґрунтувала актуальність роботи з урахуванням сучасного стану проблеми порушень гемостазу при герпесвірусній інфекції в педіатрії та гематології. Чітко сформульовано мету роботи, а також конкретизовано основні завдання дослідження. Визначено об'єкт і предмет дослідження, що відображають ключові аспекти наукового пошуку. Особливу увагу приділено формулюванню елементів наукової новизни, які відображають оригінальність отриманих результатів, а також окреслено їх практичну цінність для клінічної медицини, зокрема для вдосконалення діагностики, прогнозування та профілактики порушень гемостазу у дітей.

Перший розділ дисертації, присвячений аналізу сучасних уявлень про етіологію, патогенез, клінічні прояви та діагностику порушень гемостазу індукованих герпетичними інфекціями у дітей, містить ґрунтовне узагальнення актуальних наукових даних. Особливу увагу приділено вивченню герпесвірус-індукованих коагулопатій як складного мультифакторного процесу. У розділі детально розглянуто механізми формування тромбоцитопеній, тромбоцитозів і васкулітів, що виникають на тлі інфекційного процесу, з урахуванням ролі імунних, запальних та ендотеліальних факторів. Висвітлено значення прозапальних цитокінів як ключових медіаторів у розвитку порушень гемостазу та їх взаємозв'язок із клінічними проявами захворювання. Значну увагу приділено аналізу тромбоцитарних індексів як інформативних та доступних маркерів, що дозволяють оцінити активність запального процесу, ступінь

ураження судинної стінки та тяжкість патологічного стану. Узагальнені дані літератури стали теоретичним підґрунтям для проведення власного дослідження.

У другому розділі наведено розгорнуту характеристику дизайну дослідження, що включає опис типу дослідження, критеріїв включення та не включення пацієнтів, а також етичних аспектів його проведення. Детально представлено клінічні та параклінічні особливості обстежених дітей, із урахуванням вікових, статевих та клінічних характеристик. Описано методи дослідження, зокрема лабораторні, інструментальні та молекулярно-генетичні, що забезпечують комплексний підхід до оцінки стану системи гемостазу. Окреслено принципи формування дослідних та контрольних груп, що дозволило забезпечити порівняння отриманих результатів. Значну увагу приділено методам статистичної обробки даних, включаючи використання сучасних математичних підходів, що гарантують достовірність, надійність і валідність отриманих результатів, а також дозволяють встановити причинно-наслідкові зв'язки між досліджуваними показниками.

Третій розділ відображає результати власних клініко-лабораторних досліджень і присвячений глибокому аналізу особливостей розвитку порушень системи гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією. У ньому проведено комплексну оцінку рівнів прозапальних маркерів залежно від типу порушень (тромбоцитопенія, тромбоцитоз, васкуліти), їх тяжкості та етіологічних чинників. Детально проаналізовано зміни коагуляційних показників, що відображають стан різних ланок гемостазу. Особливу увагу приділено визначенню рівня ендотеліну-1, як маркера ендотеліальної дисфункції та його ролі у формуванні судинних порушень. Також досліджено тромбоцитарні індекси та їх взаємозв'язок із активністю інфекційного процесу, що дозволило встановити закономірності між лабораторними показниками та клінічним перебігом захворювання. Отримані результати дали змогу поглибити розуміння патогенезу досліджуваних станів.

Четвертий розділ присвячений аналізу ролі генетичних чинників у розвитку порушень гемостазу, зокрема поліморфізму V617F гена JAK2.

Наведено результати дослідження частоти виявлення даного поліморфізму серед обстежених пацієнтів та його зв'язок із різними клінічними формами порушень гемостазу. Показано вплив генетичних змін на перебіг захворювання, вираженість клінічних симптомів і лабораторні показники. Обґрунтовано значення поліморфізму JAK2 V617F, як одного з ключових патогенетичних факторів, що сприяє розвитку тромботичних та запальних ускладнень. Отримані дані дозволяють розглядати генетичні маркери як перспективний інструмент для стратифікації ризику та персоналізації підходів до лікування пацієнтів.

У п'ятому розділі систематизовано та узагальнено прогностичні критерії розвитку порушень системи гемостазу у дітей, які перенесли герпетичну інфекцію. Виокремлено найбільш значущі предиктори (прозапальні маркери, показники системи коагуляції, рівень ендотеліну-1 та тромбоцитарні індекси) і проведено оцінку їх діагностичної та прогностичної цінності.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» представлено глибокий і детальний аналіз отриманих власних результатів дослідження у зіставленні з даними наукової літератури за цією темою.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів та аналізу дисертаційного дослідження, вірогідні і статистично обґрунтовані.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Запропоновані автором підходи до діагностики порушень гемостазу можуть бути рекомендовані для впровадження в практику закладів охорони здоров'я.

Узагальнення, сформульовані в роботі, логічно випливають із отриманих результатів, є належно аргументованими та свідчать про ефективність запропонованих рішень у контексті своєчасної ідентифікації патологічних змін та раціоналізації лікувально-діагностичної тактики. Водночас, висока достовірність і відтворюваність отриманих даних вказує на їхню наукову зрілість і практичну готовність до впровадження у діяльність закладів охорони здоров'я.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційне дослідження Кузь Ольги Віталіївни загалом заслуговує на високу позитивну оцінку.

У тексті роботи виявляються поодинокі неточності орфографічного, стилістичного та пунктуаційного характеру, однак вони мають несуттєвий характер і не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертації, а також не знижують її високого наукового рівня.

Доцільно було проілюструвати роботу виписками із історій хвороб пацієнтів. Можливо, варто було б представити виявлені авторкою закономірності патогенезу герпесвірусної інфекції схематично.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

- 1) Ви оцінювали стан ендотелію судин за рівнем ендотеліну-1, а чи розглядали Ви можливість вивчити стан NO–синтазної системи?
- 2) Чи вплинуть виявлені Вами особливості системи гемостазу у дітей із герпесвірусною інфекцією на підходи в терапії?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Кузь Ольги Віталіївни «Порушення гемостазу, що індуковані герпетичною інфекцією у дітей» програмним засобом «StrikePlagiarism» рівень оригінальності тексту становить 92,01%. Згідно відсотка подібності тексту, усі співпадиння стосуються виключно особистих публікацій, опису стандартних загальноприйнятих методик, посилань на літературні джерела, що свідчить про відповідність дисертації принципам академічної доброчесності й етичної наукової практики.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційне дослідження Кузь Ольги Віталіївни на тему «Порушення гемостазу, що індуковані герпетичною інфекцією у дітей», виконане під науковим керівництвом професора Дудник Вероніки Михайлівни, доктора медичних наук, завідувачки кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова,

подане на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», є цілісною, самостійно виконаною та завершеною науковою працею. У роботі розв'язано важливе науково-практичне завдання сучасної педіатрії, що полягає в оптимізації підходів до діагностики та оцінки порушень системи гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією.

Отримані результати мають належний рівень наукової обґрунтованості та вагоме теоретичне і практичне значення, достатньо повно відображені у фахових наукових публікаціях і пройшли апробацію на науково-практичних форумах різного рівня.

За актуальністю обраної теми, обсягом виконаних досліджень, методологічною виваженістю, рівнем статистичної обробки, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає чинним нормативним вимогам, зокрема «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (із змінами). Оформлення дисертації здійснено відповідно до вимог наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р.

З огляду на викладене, авторка роботи Кузь Ольга Віталіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

професор кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Микола ХАЙТОВИЧ