

## ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Дубея Леоніда Ярославовича  
на дисертаційну роботу Кондратюк Тетяни Олексіївни на тему  
«Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемі у  
дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків  
теплового шоку», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора  
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю

228 «Педіатрія»

**Актуальність обраної теми** дисертаційної роботи Кондратюк Т.О. вельми суттєва. Це аргументується цілим рядом положень. По-перше, майже дві третини випадків гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) припадають на період дитинства. По-друге, не дивлячись на значні успіхи, досягнуті за останні десятиріччя у вивченні патогенезу та лікуванні ГЛЛ, це захворювання продовжує відрізнятися важким перебігом, що нерідко призводить до розвитку ускладнень.

Ускладнення при гострій лімфобластній лейкемії у дітей можуть мати фатальні наслідки. Саме тому, несприятливі події під час і після лікування гострої лейкемії є однією із актуальних проблем сьогодення.

Під час проведення хіміотерапевтичного лікування ГЛЛ у дітей наявний ризик виникнення загрозливих для життя ускладнень, чільне місце серед яких належить інфекціям. Стан імунної супресії у хворих на гостру лімфобластну лейкемію спричинений наступними факторами: витісненням нормального лімфопоезу злоякісними клоном та застосуванням цитостатичної терапії, яка порушує дозрівання та функції імунокомпетентних клітин. За таких умов організм дитини втрачає опірність та стає вразливим до виникнення інфекційних ускладнень на всіх етапах терапії.

На тлі інтенсифікації та багатокомпонентності хіміотерапії останні роки фіксуються раніше невідомі кардіотоксичні, ендотеліальні і тромботичні ускладнення гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

Збереження випадків недосягнення ремісії лейкемії, висока частка летальних наслідків через виникнення інфекційно-токсичних ускладнень вказує на слабкі сторони сучасної терапії лейкемії у дітей та потребує постійного перегляду протоколів лікування, пошуку інформативних маркерів несприятливого перебігу лейкемії.

На сьогодні відомо багато біохімічних маркерів, які асоційовані із різними запальними та токсичними патологічними процесами в організмі дитини. Проте, імунна супресія у більшості випадків не дає змогу використовувати стандартні маркери запалення через їх низьку інформативність у дітей, хворих на ГЛЛ. Тому, дисертаційна робота Кондратюк Тетяни Олексіївни є актуальною і викликає не тільки науковий, але й практичний інтерес.

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

Робота Кондратюк Тетяни Олексіївни є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2, яка виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

**Наукова новизна отриманих результатів** істотна. Автором встановлена структура невідкладних станів, які виникають на тлі перебігу та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей. Дисертантка надає клініко-лабораторну характеристику різних груп ускладнень, окремо виділяючи інфекційні ускладнення різних органів і систем, зокрема органів дихання (бронхіти, пневмонія), шлунково-кишкового тракту (мукозити, коліти).



Застосовуючи загально визнані шкали оцінювання тяжкості хворих, розроблена адаптована «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих». Треба відмітити, що запропонована шкала дозволяє оцінити вірогідність настання несприятливого результату, який доведено цілою низькою сучасних статистичних методів дослідження, включаючи ROC – аналіз.

На підставі отриманих лабораторних та інструментальних результатів дослідження виявлено, що маніфестація, перебіг та ускладнення ГЛЛ у дітей супроводжується порушенням ендотеліальної функції до та після терапії. Вперше продемонстрований достовірний зв'язок між вмістом  $\text{NO}_2$  та розвитком ураження печінки у вигляді токсичного гепатиту. Показана достовірна значимість концентрації загального рівня оксиду азоту,  $\text{NO}_2$  та розвиток вторинних інфекційних ускладнень, поліорганної недостатності з летальним результатом у дітей, хворих на ГЛЛ.

У дисертаційній роботі приділяється увага не лише періоду клінічних проявів лейкемії та її терапії, але проаналізована група хворих у періоді ремісії ГЛЛ. Доведено, що у дітей, які перенесли ГЛЛ зберігається ендотеліальна дисфункція, на основі чого обґрунтовується необхідність кардіологічного спостереження за хворими на ГЛЛ в катамнезі.

В ході дослідження деталізовані прояви імуносупресії в залежності від тяжкості захворювання та клінічних проявів інших ускладнень (токсичного гепатиту, вираженості гіпопротеїнемії, синдрому ендогенної інтоксикації). Проведено математичне прогнозування ймовірності прояву ускладнень шлунково-кишкового тракту під час курсу індукційної терапії. Доведено прогностичний ризик щодо зниження показників імунного статусу у дітей, хворих на ГЛЛ, та розвитку загальних інфекційних ускладнень, інфекцій органів дихання і токсичного гепатиту.

Автором доповнені наукові дані про роль білків сімейства теплового шоку 70 (БТШ 70) у розвитку ГЛЛ. Доведено достовірне підвищення концентрації БТШ 70 під час всіх періодів гострої лейкемії у дітей. Вперше

встановлено збереженість високих рівнів БТШ 70 у стадії довготривалої ремісії ГЛЛ, що вказує на досі невідому роль БТШ 70 у патогенезі дитячої лімфобластної лейкемії та представляє науковий інтерес.

На підставі проведених досліджень вперше створено та впроваджено спосіб прогнозування ризику розвитку ймовірності форсування інфекційних ускладнень за допомогою прогностичної математичної моделі. Доведено, що рівні нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальну кількість балів за «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», варто враховувати при прогнозуванні розвитку інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Дисертаційна робота має практичне значення, адже автор розкрила деякі важливі механізми розвитку інфекційних, інфекційно-токсичних ускладнень гострої лейкемії. У роботі окреслено біохімічні та ультразвукові маркери несприятливого перебігу ГЛЛ: показники ендотеліальної дисфункції, імунологічні параметри.

Запропоновано перелік стартових інформативних діагностичних показників, які увійшли у діагностично-прогностичну шкалу. Використання шкали дозволяє стежити за ступенем тяжкості хворих та прогнозувати настання несприятливого результату. Практичній охороні здоров'я запропоновані окремі біохімічні маркери та діагностичну шкалу, які допоможуть у лікуванні онкогематологічних хворих.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику низки закладів практичної ланки охорони здоров'я, а саме в: КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради, ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» Чернівецької обласної ради, КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Сумської міської ради, КНП «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» Львівської обласної ради, ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України»



міста Одеси, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради, КП «Дитяча клінічна лікарня» Полтавської міської ради.

Матеріали та результати наукової роботи Кондратюк Тетяни Олексіївни використовуються під час навчального процесу на кафедрі педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Здобувачем самостійно здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей, хворих на ГЛЛ, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Автором сформульовано основні наукові положення, обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, які були винесені до захисту.

Самостійно підготовлено та оприлюднено результати наукового дослідження на численних науково-практичних форумах, надруковано наукові статті та тези.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність.**

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні. Результати, які наведені у дисертації, одержано при проведенні обстеження 73 дітей, хворих на ГЛЛ. Цей показник є достатнім за кількістю для вирішення завдань, які було поставлено при плануванні наукового дослідження. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Для вирішення поставлених мети і завдань дослідження використанні сучасні, інформативні та адекватні методи – загальноклінічні, визначення параметрів імунного статусу, білків теплового шоку 70, біохімічні та інструментальні методи дослідження стану функціонування ендотелію судин. Обсяг досліджень, які було обрано дисертантом, дає авторові змогу зробити

чіткі, науково обґрунтовані висновки, що мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розробити корисні рекомендації для практичної ланки охорони здоров'я.

Наукові положення, висновки і рекомендації, які запропоновано автором, є науково аргументованими, оскільки їх підґрунтям є сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини. Обсяг останніх є достатнім для досягнення обраної дисертанткою мети та виконання запланованих завдань дослідження.

Дисертаційна робота Кондратюк Т.О. виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень критеріїв біоетики. Проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам регламентованих європейських та вітчизняних документів.

#### **Публікації та обсяг роботи.**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, що є достатнім для наукового дослідження. Слід зазначити, що за матеріалами дисертації видано 3 статі, в тому числі, одна – у виданні, яке індексоване у науко метричній базі Scopus, належить до Q3, тобто за положенням прирівнюється до 2 статей.

Дисертація викладена на 188 сторінках друкованого тексту, містить вступ, 6 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, що відповідає вимогам підготовки та оформлення дисертаційного дослідження для здобуття наукового ступеню доктора філософії. Робота містить 26 таблиць, ілюстрована 21 рисунком. Список використаних джерел наукової літератури містить 122 наукових джерел: 39 – кирилицею, 83 – латиницею, що складає 12 сторінок та є достатнім.

Матеріали дисертації Кондратюк Т.О. доповідались на багатьох наукових форумах молодих вчених, науково-практичних конференціях за фахом, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.



## **Характеристика роботи по розділах.**

Рецензована робота побудована відповідно до сучасних вимог МОН.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету і завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача при виконанні дослідження. Окрім того, у вступі проведений аналіз літературних даних про сучасні погляди на патологічні наслідки ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей. Літературні посилання, які було використано для доведення значимості вибраної проблематики, розкривають доцільність та необхідність майбутніх досліджень, є сучасними.

У першому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, обрані методики клініко-анамнестичного, біохімічного та інструментального дослідження пацієнтів, статистичного аналізу отриманих результатів. У цьому розділі представлена розроблена автором та його науковим керівником діагностично-прогностична шкала «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» для оцінки ступеню важкості стану дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Дисертант висвітлює методологію оцінки біохімічних параметрів, імунологічного статусу та уражень ендотелію судин. Подібний всебічний підхід до планування та виконання наукового дослідження відображає гарну фахову підготовку автора з визначених питань. Детально представлено методи статистичного аналізу одержаних даних, серед яких параметричні та непараметричні методи, методи кореляційного аналізу, ROC-аналізу та побудова множинної логістичної регресії. Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням сучасного статистичного програмного забезпечення.

У другому розділі дисертаційної роботи автор детально аналізує дані анамнезу, перебігу вагітності у матерів дітей, хворих на ГЛЛ. Вказана особливість розповсюдження лейкемії в залежності від статі та віку.

Дисертантка приділяє увагу наявності герпетичних інфекцій, як фактору ризику виникнення ГЛЛ, що співпадає з сучасними даними щодо тригерного впливу цієї інфекції. Визначені та широко представлені клінічні та клініко-лабораторні особливості перебігу гострої лейкемії в динаміці на різних етапах лікування.

Автор надає цікаві результати ROC-аналізу взаємозв'язку бальної оцінки ступеня тяжкості згідно розробленої шкали і ймовірність настання летального результату.

У третьому розділі наведено результати визначення рівнів метаболітів оксиду азоту, товщини комплексу інтим-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА), ендотелій - залежної вазодилатації плечової артерії, показників пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічне співвідношення до та після оклюзії у дітей, хворих на ГЛЛ за допомогою ультразвукової доплерографії.

Дисертант доводить діагностичну значимість  $\text{NO}_2$  та суми концентрації  $\text{NO}_2$  і  $\text{NO}_3$  у розвитку ендотеліальної дисфункції, настання летальних результатів. Встановлено, що за результатами кореляційного аналізу метаболіти оксиду азоту пов'язані із низкою клінічних, біохімічних та імунологічних показників. Отриманні дані демонструють безумовну участь показників функціонування ендотелію в патогенезі гострої лейкемії у дітей.

Цікавими у науковому плані є результати доплерографічного дослідження щодо збереження загального периферичного опору судин, потовщення КІМ ЗСА, патологічної ендотелій - залежної вазодилатації плечової артерії у більшості дітей хворих на ГЛЛ.

Встановлені ознаки збереження ендотеліальної дисфункції у хворих на етапі ремісії ГЛЛ мають суттєве практичне значення.

У четвертому розділі дисертант глибоко аналізує показники імунологічного статусу на різних етапах перебігу ГЛЛ. Отриманні результати підтверджують дані літератури про те, що лімфобластна лейкемія



супроводжується зниженням кількісних характеристик клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Автор доводить наявність впливу супресії обох ланок імунітету на розвиток токсичного гепатиту у дітей, хворих на ГЛЛ. Окрім того, наведено цікавий зв'язок між виникненням інфекційних ускладнень ШКТ та рівнем мієлопероксидази та циркулюючих імунних комплексів.

Спираючись на отримані результати досліджень, достовірного впливу показників імунітету на розвиток інфекційних ускладнень дихальної системи та настання летального результату не встановлено. Це відображає відсутності звичайної захисної імунної реакції на інфекційні укладення у хворих на тлі лейкемії.

Цікавим у практичному значенні є висновки дослідження про збереження імунологічної супресії у хворих в періоді ремісії ГЛЛ, адже імуносупресія у довготривалій ремісії вказує на необхідність вчасного проведення профілактичної вакцинації та динамічного диспансерного нагляду.

Дуже цікаві дані висвітлені у **п'ятому розділі**, де автор наводить результати щодо динаміки рівня білків теплового шоку 70 під час різних етапах ГЛЛ у дітей. Варто зазначити сучасність цього дослідження, адже саме БТШ 70 приділяється жвавий науковий інтерес, як можливих послідуючих маркерів для проведення таргетної терапії дитячої лейкемії у майбутньому. Автор демонструє достовірне збільшення вмісту БТШ 70 серед досліджених онкогематологічних хворих у порівнянні з групою умовно-здорових дітей. Автор наголошує на встановленій високій концентрації білків теплового шоку 70 у хворих під час періоду довготривалої ремісії. Це дає змогу припустити залучення білків теплового шоку 70 у патогенезі лейкемії та її ускладнень.

Не менш цікаві результати дисертаційної роботи висвітлені у **розділі 6**. У даному розділі аспірантка наводить результати наукового обґрунтування використання розробленої діагностично-прогностичної шкали, рівнів

метаболітів оксиду азоту ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ ) та нейтрофілів у якості прогностичних маркерів розвитку інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей. Автором обґрунтована математична модель індивідуального прогнозу розвитку інфекційних ускладнень лекемії згідно з результатами аналізу процедури покрокового виключення прогностичних факторів та визначення мінімального набору предикторів ускладнень. Представлена методика, на думку здобувача, сприяє оптимізації тактики ведення таких пацієнтів та ранньому проведенню профілактичних заходів щодо попередження виникнення інфекційних ускладнень ГЛЛ шляхом корекції супутньої антибактеріальної терапії.

**Висновки** є повними, обґрунтованими, відображають завдання та результати проведеного дослідження.

**Практичні рекомендації** сформульовано з урахуванням отриманих здобувачем даних та можуть бути використаними з метою ранньої діагностики та прогнозування розвитку ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

#### **Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, подана грамотно, на сучасній українській мові, добре ілюстрована, хоча має деякі граматичні та стилістичні огріхи. Але ці недоліки ні в якій мірі не впливають на її значення. Разом з тим, хотілося б в порядку дискусії поставити пошукувачу ряд запитань:

1. У однієї третини дітей (31,5%) з гострою лімфобластною лейкемією Вами встановлено наявність герпесвірусної інфекції. Чи спостерігали Ви особливості проявів показників Педіатричної шкали тяжкості та змін рівнів метаболітів оксиду азоту у цих хворих?



2. Які механізми, на Ваш погляд, розвитку токсичного гепатиту при надвисоких лабораторних показниках ендотеліальної дисфункції, зокрема рівня NO<sub>2</sub>?

3. Враховуючи неоднозначність змін рівнів білка теплового шоку 70, як Ви оцінюєте його вплив на перебіг гострої лімфобластної лейкемії та її ускладнень?

#### **Рекомендації до використання результатів дослідження.**

Отримані в дисертації результати стали основою для наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, що представляють науково-практичний інтерес для лікарів практичної ланки охорони здоров'я: лікарів-гематологів, сімейних лікарів, лікарів-педіатрів. Результати та матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в навчальному процесі кафедр педіатрії, дитячої гематології, сімейної медицини.

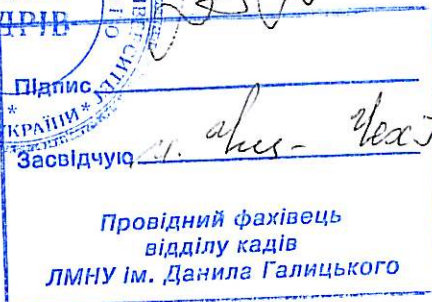
#### **Висновок.**

Дисертаційна робота Кондратюк Тетяни Олексіївни «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку», яка виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Одинця Юрія Васильовича, є самостійним завершеним дослідженням, виконаним на високому науково-методологічному рівні, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку. За актуальністю, змістом, науковою новизною, практичною значимістю, отриманими кінцевими результатами робота повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за

спеціальністю 228 Педіатрія (спеціалізація «Педіатрія»), затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 6.03. 2019 року № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року № 40, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (спеціалізація «Педіатрія»).

Офіційний опонент:

професор кафедри педіатрії та неонатології  
ФПДО Львівського національного  
медичного університету імені  
Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор



Дубей Л.Я.