

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського
національного медичного університету ім. І.Горбачевського МОЗ України

Боярчук Оксани Романівни

на дисертаційну роботу Кондратюк Тетяни Олексіївни на тему
«Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у
дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків
теплого шоку», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 228 «Педіатрія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) займає провідне місце серед онкогематологічних захворювань у дітей. Не зважаючи на вагомі позитивні результати в лікуванні захворювання за останні роки, смертність все ще залишається високою. Важливою причиною тяжкого перебігу і несприятливих наслідків є ускладнення, які виникають в результаті тривалої, агресивної поліхіміотерапії. Тому прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії є надзвичайно актуальним питанням, яке зможе допомогти у виборі тактики лікування, призначення супровідної терапії.

Інфекційні процеси, геморагічний синдром та поліорганна недостатність є найчастішими ускладненнями як самого захворювання, так і терапії. Цитостатична терапія призводить до розвитку тяжкої імуносупресії, що поряд із іншими чинниками, сприяє розвитку тяжких інфекцій, аж до сепсису. Саме інфекційні ускладнення є найчастішою причиною смертності від лімфобластної лейкемії.

Проте не лише інфекційні ускладнення зумовлюють тяжкість перебігу і лікування гострої лімфобластної лейкемії. Токсичні впливи на життєво важливі внутрішні органи також призводять до тяжких наслідків перебігу

хвороби. Тому вивчення основних патогенетичних ланок ускладнень є досить цінним для визначення можливостей їх попередження.

Слід зазначити, що не зважаючи на актуальність теми, обрані дисертантом питання мало вивчались вітчизняними науковцями, зважаючи на складність тематики і самого захворювання. Рання діагностика та профілактика ускладнень, базуючись на патогенетичних механізмах розвитку, може покращити як виживаємість дітей з гострою лімфобластною лейкемією, так і покращити якість життя дітей, які отримують поліхіміотерапію.

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

Дисертаційна робота 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).

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

В дисертаційне дослідження Кондратюк Тетяни Олексіївни увійшло 73 пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією, що є достатньо для клінічного дослідження, враховуючи частоту даної патології та її тяжкість. Автор проводить обстеження хворих у фазах маніфестації симптомів, індукційної терапії, підтримуючої терапії та в періоді ремісії хвороби. Контрольну групу склали 19 здорових дітей.

Висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації відповідають основній меті роботи та завданням дослідження і базуються на результатах дослідження.

Дисертанткою використані сучасні методи дослідження ендотеліальної дисфункції, проведено клінічне обстеження, визначення білків теплового

шоку 70, показників імунітету, що дозволило зробити комплексну оцінку стану обстежених пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією.

Статистичний аналіз одержаних результатів проведено із використанням як параметричних, так і непараметричних методів оцінки даних, що свідчить про достатній методологічний рівень дисертаційної роботи. Використання обраних методів дозволило розробити «Педіатричну шкалу оцінки тяжкості гематологічних хворих».

Дисертація наглядно проілюстрована 26 таблицями та 21 рисунком, які відповідають отриманим результатам.

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором проведено аналіз загальноновизнаних шкал тяжкості перебігу захворювань та вперше розроблена адаптована «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих».

Встановлено діагностичну та прогностичну значимість метаболітів оксиду азоту у розвитку ускладнень гострої лімфобластної лейкемії, що вказує на ендотеліальну дисфункцію до та після лікування. Визначено, що підвищення вмісту NO_2 є маркером токсичного гепатиту, тоді як критичне падіння концентрації NO_2 та $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ прогнозує розвиток поліорганної недостатності з летальним наслідком.

Обґрунтовано необхідність кардіологічного спостереження за хворими на ГЛЛ, враховуючи утримання високої концентрації NO_2 та низького рівня NO_3 у сироватці крові під час ремісії хвороби, після завершення лікування, що свідчить про неповноцінне відновлення ендотелію.

Встановлено основні показники та загальну кількість балів за «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», які мають значення для прогнозування інфекційних ускладнень у дітей з ГЛЛ.

Визначені патогенетичні ланки розвитку ускладнень шлунково-кишкового тракту під час курсу індукційної терапії.

Доповнені наукові дані про значний внесок БТШ 70 в розвиток ГЛЛ. Доведено достовірне підвищення рівня БТШ 70 в період ініціації та

маніфестації ГЛЛ у дітей з суттєвим зниженням його показників під час проведення індукційної та інших етапів терапії, навіть при розвитку ускладнень, відображаючи відповідну реакцію організму на динаміку активності онкологічного процесу та проявляючи тісний взаємозв'язок з показниками клітинного, макрофагального імунітету та ознаками ендотеліальної дисфункції.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична медицина отримала дієвий інструмент прогнозування розвитку ускладнень ГЛЛ на основі розробленої автором діагностично-прогностичної шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», що допоможе у визначенні тактики лікування, імовірності формування ускладнень лейкемії та летального результату.

Впровадження в роботу дитячих лікарень алгоритму прогнозування виникнення інфекційних ускладнень, токсичного гепатиту та прогнозування летального результату (додаткове визначення рівнів NO_2 , NO_3) сприятиме своєчасній діагностиці ускладнень та покращенню ефективності лікування ГЛЛ.

Визначені маркери виділення групи пацієнтів з ГЛЛ для подальшого спостереження за станом серцево-судинної системи.

Результати дослідження широко впроваджені у низці лікувально-профілактичних закладів Харківської, Чернівецької, Львівської, Сумської, Вінницької, Одеської та Полтавської областей. Вони використовуються під час навчального процесу на кафедрі педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Результати дисертації висвітлені у 14 наукових працях, серед яких 3 статті, дві з яких англійською мовою та одна у виданні, наукометричної бази Scopus (Q3); 11 тез науково-практичних конференцій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертація Кондратюк Тетяни Олексіївни присвячена актуальній проблемі медицини, зокрема педіатрії, викладена послідовно і логічно, структурована, містить аргументовані наукові положення та висновки, що свідчить про її високий науковий і практичний рівень. Робота викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована за класичною схемою і складається з анотації, вступу, який містить критичний аналіз за питанням, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, додатків. Дисертанткою опрацьовано 122 джерела літератури, із яких 39 – кирилицею та 83 – латиною, на які є посилання в роботі.

Анотації відображають основні положення дисертації, оформлені згідно з вимогами. У вступі обґрунтовується актуальність дослідження, ступінь вивченості проблеми, зв'язок роботи з науковими програмами, темами, визначається мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, наукова новизна і практичне значення результатів дослідження, описано особистий внесок здобувача, апробацію роботи, публікації, структуру та обсяг дисертації.

Критичний аналіз за питанням відображено у вступі і він містить 5 сторінок. Дисертант коротко характеризує проблемні питання вивчення ускладнень ГЛЛ, особливо на тлі поліхіміотерапії, патогенетичні механізми їх розвитку, а саме, ендотеліальну дисфункцію, імунологічні порушення, білки теплового шоку. Посилання на літературні джерела коректні.

Розділ «Об'єкт та методи дослідження» складається із 3-х підрозділів. Дисертант описує дизайн дослідження, поділ на групи та підгрупи, обґрунтовує обрані методики дослідження пацієнтів та проведення статистичного аналізу. Даний розділ містить адаптовану «Педіатричну шкалу тяжкості гематологічних хворих», розроблену та впроваджену дисертантом. Автори поєднали деякі критеріїв з діагностичних шкал (MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III) та показники рівня

паличкоядерних лейкоцитів, наявність/відсутність ниркової недостатності, наявність/відсутність ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи інших систем органів.

В даному розділі описані та обґрунтовані методи статистичної обробки даних, які використовувались в дослідженні. Дані методи є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети. Дисертант використовувала метод логістичної регресійної моделі, кореляційні моделі, ROC аналіз.

У розділі «Клінічна характеристика дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію» проведено аналіз клінічних та анамнестичних даних, визначені перенесені захворювання, супутня патологія, деталізовані скарги та об'єктивні характеристики обстежених пацієнтів. Недоцільно робити певні висновки щодо ролі герпетичної інфекції, враховуючи лише частоту поширеності носійства серед обстежених пацієнтів з ГЛЛ. Представлений розподіл хворих за морфологічним варіантом ГЛЛ. Визначено за даними літератури сприятливість прогнозу відповідно до цитогенетичних змін кісткового мозку. Встановлено характер і частоту ускладнень ГЛЛ залежно від фази захворювання.

Підрозділ 2.2 містить результати мікробіологічного дослідження у дітей, хворих на ГЛЛ. Проведено інтерпретацію результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів балів за шкалою та летального результату хворих групи.

Автор порівнює результати власного дослідження з аналогічними результатами, описаними в літературі. Результати, представлені у даного розділу добре були представлені на конференціях різного рівня, на їх основі опубліковано 1 статтю.

У розділі «Особливості функціонального стану ендотелію судин під час маніфестації та лікування гострої лейкемії у дітей» представлені показники метаболітів оксиду азоту у дітей, визначені кореляційні взаємозв'язки між показниками метаболітів оксиду азоту та клініко-лабораторними показниками різних груп хворих, встановлено предиктори несприятливого перебігу серед метаболітів оксиду азоту. Також

представлено дані ультразвукової доплерографії визначення показників структурного та функціонального стану ендотелію (товщини комплексу інтим-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА), ендотелій - залежної вазодилатації плечової артерії, тощо). Збереження ендотеліальної дисфункції в ремісії захворювання визначають необхідність подальшого спостереження за такими дітьми з оцінкою стану серцево-судинної системи.

Автор визначає діагностичну і прогностичну значимість метаболітів оксиду азоту. Результати даного розділу представлені в одній статті.

У розділі «Особливості стану показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу під час маніфестації та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей» проведено аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунітету залежно від фази захворювання. Враховуючи відмінності показників імунітету залежно від віку, автор використовує Z-значення, що дещо утруднює сприйняття результатів. Доцільніше було б представити у відсотках відхилення від норми, або скористатись розподілом пацієнтів на групи залежно від віку, аналогічно до розділу 2. Показано зниження показників імунної відповіді на усіх етапах терапії, у тому числі підтримуючої, що свідчить про необхідність заходів для запобігання розвитку інфекційних ускладнень. Результати власних досліджень автор порівнює з літературними даними.

Широко представлені кореляційні зв'язки між показниками імунітету та клінічними і біохімічними характеристиками. Для визначення впливу показників імунного статусу на розвиток інфекційних та токсичних ускладнень гострої лейкемії застосовано ROC-аналіз, на основі якого встановлено вірогідність приєднання ускладнень органів шлунково-кишкового тракту під час курсу індукційної терапії ГЛЛ.

Даний розділ, як і попередні закінчується коротким підсумком. Результати даного розділу знайшли відображення у публікації тез конференції.

Наступний розділ «Роль білків теплового шоку 70 в перебігу гострої лімфобластної лейкемії та її ускладнень» представляє характеристику фізіологічної та патологічної ролі білків теплового шоку (БТШ) в організмі людини. Літературні джерела вказують на негативну роль експресії БТШ, у тому числі і БТШ 70, що пов'язано з терапевтичною резистентністю та несприятливим клінічним результатом при ГЛЛ.

Наведено результати вмісту БТШ залежно від стадії хвороби, представлено кореляційні моделі БТШ 70 та певних клінічних, біохімічних та імунологічних маркерів залежно від фази захворювання, а також їх вплив на перебіг та розвиток ускладнень ГЛЛ. Встановлено підвищення вмісту БТШ 70 в сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, які знижуються при проведенні індукційної терапії. Цікавими є те, що БТШ70 залишаються високими навіть у фазі ремісії ГЛЛ, що може свідчити про їх роль у розвитку ГЛЛ та необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Результати даного розділу висвітлені в статті в журналі наукометричної бази Scopus.

У розділі «Прогнозування розвитку ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей» за допомогою логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу було визначено потенційні незалежні предиктори розвитку інфекційних ускладнень, зокрема абсолютний рівень нейтрофілів, бальну оцінку стану хворого згідно розробленої шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», рівні метаболітів оксиду азоту в сироватці крові;. Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації.

Дані показники слід враховувати під час прогнозування настання інфекційних ускладнень у дітей, хворих на ГЛЛ. Отримані результати мають практичне значення, оскільки дають можливість вибору тактики лікування та проведення профілактичних заходів запобігання інфекційним ускладненням ГЛЛ.

Дисертаційне дослідження завершують 7 висновків, які є достатньо обґрунтованими, логічними, відображають результати дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Вказані практичні рекомендації направлені на покращення діагностики та прогнозування ускладнень при ГЛЛ у дітей, вони можуть бути використані в практичній медицині.

Зауваження та недоліки щодо змісту та оформлення дисертації.

Дисертаційна робота Кондратюк Тетяни Олексіївни написана грамотною літературною мовою, побудована послідовно, логічно, результати дослідження статистично підтверджені і загалом робота заслуговує позитивної оцінки. Проте, є необхідним висловити деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість проведеного дослідження.

1. У дисертаційній роботі є окремі стилістичні і граматичні помилки.
2. Окремі розділи перевантажені цифровим матеріалом.

В ході дискусії хотілося б отримати відповіді дисертанта на певні запитання:

1. Як на Вашу думку, імунологічна недостатність є причиною гострої лімфобластної лейкемії чи її наслідком?

2. Чи відображає гендерна структура обстежених Вами дітей загальну структуру захворюваності на лейкемію? Чому захворюваність у хлопчиків вдвічі перевищувала захворюваність у дівчаток?

3. Яка, на Вашу думку, була причина виникнення гострої лімфобластної лейкемії у дітей першого року життя і яким був перебіг хвороби в даних пацієнтів?

4. Який загальний відсоток ускладнень від лікування визначався у обстежених дітей і у скількох відсотках це потребувало корекції або відтермінування чи відміни терапії?

5. Чим можна пояснити підвищення вмісту нітритів та зниження вмісту нітратів у хворих на гостру лімфобластну лейкемію?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Розглянувши дисертаційну роботу Кондратюк Тетяни Олексіївни «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку» на здобуття доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», а також наукові публікації за темою дисертаційної роботи, вважаю, що вказана дисертація є самостійною завершеною працею, в якій отримані науково обґрунтовані результати щодо удосконалення прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі клінічних характеристик, показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку.

Дисертаційна робота Кондратюк Тетяни Олексіївни «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку» за актуальністю обраної тематики, змістом, науковою новизною, практичною значимістю, науковою обґрунтованістю отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю

228 Педіатрія, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 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.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри дитячих хвороб
з дитячою хірургією Тернопільського
національного медичного університету
ім.І.Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Особистий підпис

завіряю

заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

Боярчук О.Р.