

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Харківського національного

медичного університету,

д. мед. н., професор, Калустник В. А.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 р.



**Витяг**

**з протоколу № 2 засідання кафедри педіатрії № 1 та неонатології  
Харківського національного медичного університету  
щодо проведення фахового семінару з оцінки наукової новизни,  
теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи  
аспірантки кафедри педіатрії № 2  
Харківського національного медичного університету  
Кондратюк Тетяни Олексіївни на тему  
«Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у  
дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та  
білків теплового шоку»  
за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»**

**12 жовтня 2020 р.**

**м. Харків**

**Голова фахового семінару:** д. мед. н., доцентка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Логвінова О. Л.

**Секретар фахового семінару:** к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії № 1 та неонатології, Саніна І. О.

**Присутні члени комісії:** д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Гончарь М. О.; д. мед. н., професорка,

завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Фролова Т. В.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 2 Клименко В. А.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Макєєва Н. І.; д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Кузнецов С. В.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Сенаторова Г. С.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Чайченко Т. В.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Ріга О. О.; д. мед. н., професорка кафедри дитячих інфекційних хвороб Ольховська О. М.; д. мед. н., професор кафедри педіатрії № 2, науковий керівник Одинець Ю. В.; к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії № 2 Афанасьєва О. О.

**Усього присутніх:** 11 членів фахового семінару з попередньої експертизи дисертаційних робіт.

**Порядок денний:** проведення оцінки дисертаційної роботи очної аспірантки кафедри педіатрії № 2 ХНМУ Кондратюк Т. О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», на тему «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку».

Тему дисертації затверджено на засіданні Вченої ради ХНМУ (протокол № 12 від 20.10.2016 року).

**Науковий керівник:** д. мед. н., професор кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету Одинець Ю. В.

Термін виконання: 01.09.2016 р. – 31.08.2020 р.

**Рецензенти:**

1. д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету Кузнецов С. В.;

2. д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету Макєєва Н. І.



Із запитаннями до дисертантки та в обговоренні результатів роботи виступили: д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Гончарь М. О.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Фролова Т. В.; д. мед. н., доцентка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Логвінова О. Л.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 2, Клименко В. А.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Макєєва Н. І.; д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Кузнєцов С. В.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Сенаторова Г. С.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Чайченко Т. В.; к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії № 2 Афанасьєва О. О.

На підставі доповіді Кондратюк Т. О., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одностайно ухвалили такий висновок:

**Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету**

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) посідає лідируючу позицію серед онкогематологічних та онкологічних захворювань дитячого віку. Сучасні методи терапії гострих лейкемій сприяли збільшенню тривалості життя та подовження безрецидивних періодів хвороби, але проблему в цілому остаточно не вирішено. ГЛЛ асоціюється з виникненням великої кількості ускладнень на тлі самого захворювання та терапії. Спектр ускладнень при ГЛЛ багатогранний. Найважчими, критичними ускладненнями вважаються інфекційні процеси, сепсис, септичний шок, геморагічний синдром та дисфункції органів у вигляді синдрому поліорганної недостатності. На сьогодні інфекційні ускладнення ГЛЛ призводять до летальних наслідків частіше, ніж рецидив лейкемії.

У зв'язку з цим окреслено мету дослідження: удосконалення прогнозування перебігу гострої лімфобластної лейкемії в дітей та розвитку

ускладнень на різних етапах поліхіміотерапії шляхом комплексного вивчення взаємозв'язків інфекційних факторів, стану імунітету, метаболічних і морфофункціональних ознак ендотеліальної функції, білків теплового шоку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру несприятливого перебігу та ускладнень на етапах комплексного лікування гострої лімфобластної лейкемії в дітей та адаптувати загальновизнані шкали тяжкості відповідно даної патології.

2. Вивчити особливості стану ендотеліальної функції судин залежно від віку, статі, ступеня тяжкості, перебігу захворювання та ускладнень.

3. Оцінити прогностичну інформативність показників гуморальної, клітинної, макрофагальної ланок імунітету та білків теплового шоку щодо ризику розвитку несприятливого перебігу й ускладнень гострої лімфобластної лейкемії.

4. Дослідити взаємозв'язок клінічної симптоматики з показниками ендотеліальної дисфункції, імунітету, білків теплового шоку та на підставі цього визначити найбільш чутливі ознаки несприятливого перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії в дітей.

5. Розробити алгоритм виявлення факторів ризику несприятливого перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії на етапі протокольної хіміотерапії в дітей.

До дослідження залучено 73 дитини (49 хлопчиків та 24 дівчинки) віком від 2 місяців до 17 років, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Основну, 1-шу групу становили 49 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, віком від 2 місяців до 17 років. Дослідження пацієнтів 1-шої групи проводили в динаміці, двічі: у гострий період лейкемії (до початку лікування) 1А (n = 49) та 34 дитини з 49 1Б (n = 34) під час проведення першого протоколу лікування (індукції ремісії), у момент розвитку ускладнень захворювання і хіміотерапії. Також було набрано 2 групи порівняння. До 2-гої групи увійшло 8 дітей віком від 1 до 14 років, хворих на ГЛЛ, які отримували підтримуючу терапію. До 3-ої групи залучено 16 дітей віком від



5 до 17 років, які на момент проведення дослідження повністю закінчили хіміотерапевтичне лікування та мали термін кістково-мозкової ремісії від 2 до 12 років. Групу контролю становили 19 практично здорових дітей.

Поглиблене дослідження, окрім клініко-лабораторних даних, згідно з протоколом діагностики та лікування захворювання, включало визначення показників: субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів ( $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{16}$ ,  $CD_{22}$ ), рівнів Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦК), показників фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів), NST-тесту, молекул середньої маси (МСМ), вмісту мієлопероксидази в нейтрофілах коефіцієнт вмісту лізосомально-катионних білків, метаболітів оксиду азоту –  $NO_2$ ,  $NO_3$  та S-нітрозотіолу, білки теплового шоку 70. Проводили доплерографію судин (плечової та сонної артерій) для визначення комплексу інтима-медіа (КІМ), пробу з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії).

Використовувалися статистичні методи обробки інформації.

Для визначення статевих відмінностей у формуванні геморагічного васкуліту проаналізовано питому вагу чоловічої / жіночої статі серед хворих усіх вікових періодів. Аналіз розподілу хворих за статтю виявив достовірне переважання пацієнтів чоловічої статі над дівчатами. Серед вікових категорій переважали діти віком від 1 до 6 років.

Для визначення найбільш значущих анамнестичних чинників формування ГЛЛ ми провели аналіз даних. Установлено, що майже третину хворих було інфіковано вірусами сімейства Герпес.

Результати аналізу причин розвитку ускладнень та настання летального результату демонструють, що інфекційні ускладнення посідають основне місце серед ускладнень та причин смертності при гострій лімфобластній лейкемії в дітей. Переважним етіологічним чинником інфекційних процесів дітей, хворих на ГЛЛ, виступають умовно-патогенні види мікроорганізмів.

У ході дослідження було розроблено діагностично-прогностичну «Педіатричну шкалу тяжкості гематологічних хворих», яка повністю відображає клінічний стан хворого та здатна прогнозувати несприятливий перебіг лейкемії. Збільшення оцінки стану тяжкості хворого при маніфестації лейкемії вище, ніж 9 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 47,8 - 100), специфічністю 63,6% (95% СІ 47,8 - 77,6) (AUC = 0,811 [0,67; 0,90]). Оцінка стану хворого вище, ніж 11 балів, під час індукційної терапії передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 29,2 - 100), специфічністю 67,7% (95 % СІ 48,6 - 83,3) (AUC = 0,844 [0,67; 0,94]).

Вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові достовірно збільшувався в дітей, хворих на ГЛЛ. Таким чином, МСМ відображають наявність синдрому ендогенної інтоксикації.

Ендотеліальна дисфункція супроводжує перебіг ГЛЛ у дітей до та після лікування. Загальний рівень метаболітів оксиду азоту, вміст нітратів ( $\text{NO}_3$ ) та показник вазодилатації плечової артерії зменшуються, тоді, як вміст нітритів ( $\text{NO}_2$ ) та товщина показника КІМ ЗСА збільшуються на тлі ГЛЛ. Наявність корелятивних зв'язків з клінічними, біохімічними й імунологічними показниками дає змогу використовувати маркери ендотеліальної дисфункції як ознаки прогресування та несприятливого перебігу ГЛЛ у дітей. Сумарний рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  при рівні, нижчому, ніж 32,99 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 29,2 - 100), специфічністю 57,1% (95% СІ 37,7 - 75,5) (AUC = 0,810 [0,62; 0,92]). Вміст  $\text{NO}_2$  нижче, ніж 12,31 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 29,2 - 100), специфічністю 92,9% (95% СІ 76,5 - 99,1) (AUC = 0,952 [0,81; 0,99]).

Збільшення концентрації  $\text{NO}_2$  в сироватці крові, вище, ніж 19,68 мкмоль/л, передбачає розвиток токсичного гепатиту з чутливістю 63,6% (95% СІ 40,7 - 82,2), специфічністю 100,0% (95% СІ 63,1 - 100,0) (AUC = 0,847 [0,66; 0,95]).



Збереження ознак ендотеліальної дисфункції у хворих на стадії ремісії лейкемії є ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи та зумовлює необхідність диспансерного нагляду за цими хворими в катамнезі.

Гостра лімфобластна лейкемія в дітей проявляється глибокою депресією гуморальної та клітинної ланок імунітету. Статистично доведено достовірні відхилення Z-оцінок вмісту CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>16</sub>, В-лімфоцитів та імуноглобулінів, збільшення кількості ЦК при маніфестації захворювання та в подальшому. Установлено, що розвиток токсичного гепатиту сприяє супресії клітинної та фагоцитарної ланок імунітету в дітей, хворих на ГЛЛ. Також виявлено зв'язок між виникненням інфекційних ускладнень ШКТ та рівнем мієлопероксидази та ЦК.

Зафіксовано достовірне підвищення вмісту БТШ 70 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. З'ясовано, що індукційна терапія сприяє зниженню рівня БТШ 70 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. Однак при цьому вони не нормалізуються та залишаються значно вищими за показники групи контролю. Кореляційний аналіз продемонстрував вірогідну взаємодію БТШ 70 з ступенем активності онкологічного процесу та супресією імунної системи. Таким чином, було доповнено наукові дані про значний внесок БТШ 70 у розвиток ГЛЛ. Однак високі рівні БТШ 70 упродовж усіх періодів лейкемії та її ремісії вказують на необхідність подальшого вивчення.

Статистичний аналіз пошуку можливих показників прогнозу та розвитку інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей дає змогу виділити показники вмісту нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальної кількості балів за шкалою «Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих» як прогностично-значущі. Орієнтування на ці показники та вірогідна корекція їх може зменшити питому вагу інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей.

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

Дисертаційна робота Кондратюк Т. О. є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри педіатрії № 2, виконаної в межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного

університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393), де дисертантка є співвиконавцем.

**Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їхня новизна**

Аспіранткою Кондратюк Т. О. у дисертаційній роботі доповнено дані щодо прогнозу прогресування ГЛЛ у дітей і розвитку ускладнень при досліджуваному захворюванні.

Визначено структуру невідкладних станів хворих на ГЛЛ, основу якої становлять, окрім гематологічних проявів, токсичні та інфекційні ускладнення різних органів і систем, зокрема органів дихання, шлунково-кишкового тракту. На основі загальновизнаних шкал тяжкості вперше розроблено адаптовану «Педіатричну шкалу тяжкості гематологічних хворих».

Виявлено, що маніфестація, перебіг та ускладнення ГЛЛ у дітей супроводжується порушенням ендотеліальної функції до та після лікування, а визначення оксиду азоту і його похідних має діагностичну та прогностичну значущість.

Підвищення вмісту  $\text{NO}_2$  прогнозує настання токсичного гепатиту, який є однією з основних причин незапланованих перерв хіміотерапії. Критичне падіння концентрації  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$  супроводжує розвиток поліорганної недостатності з летальним результатом у дітей, хворих на ГЛЛ.

Збереження високої концентрації  $\text{NO}_2$  та низького рівня  $\text{NO}_3$  у сироватці крові під час ремісії лейкемії після завершення лікування підтверджують неповноцінне відновлення ендотелію і можуть свідчити про схильність дітей з ГЛЛ до розвитку серцево-судинних захворювань, чим обґрунтовується необхідність кардіологічного моніторингу хворого на ГЛЛ в катамнезі.

Виокремлено такі основні показники, як рівні нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальна кількість балів за «Педіатричною шкалою тяжкості



гематологічних хворих», значення яких слід ураховувати при прогнозуванні настання інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Означено прояви імуносупресії залежно від тяжкості захворювання, ступеня гепатомегалії, проявів токсичного гепатиту, вираженості гіпопротеїнемії, синдрому ендогенної інтоксикації. Математичний аналіз прогнозує вірогідність ускладнень шлунково-кишкового тракту під час курсу індукційної терапії.

Доповнено наукові дані про значний внесок БТШ 70 у розвиток ГЛЛ. Доведено достовірне підвищення рівня БТШ 70 у період ініціації та маніфестації ГЛЛ у дітей із суттєвим зниженням його показників під час проведення індукційної та інших етапів терапії.

#### **Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються**

Отримані наукові висновки та практичні рекомендації базуються на аналізі й узагальненнях отриманих результатів сучасних методів, що використовувалися: анамнестичні, клініко-лабораторні, інструментальні, статистичні методи дослідження

Достовірність результатів, одержаних у роботі, підтверджується статистичним аналізом: параметричні та непараметричні, кореляційний, дисперсійний, регресійний методи. Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері за допомогою наборів сучасних стандартних програм «Statistica 10» та «MS Excel 2010». Результати отримано на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль. Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю впливають із фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

#### **Наукове та практичне значення одержаних результатів**

Уперше обґрунтовано доцільність проведення всебічного оцінювання показників об'єктивного статусу та лабораторних параметрів за допомогою

діагностично-прогностичної «Педіатричної шкали тяжкості гематологічних хворих» під час курації дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Отриманні суми балів слід ураховувати під час визначення тактики лікування та ймовірності формування ускладнень лейкемії та летального результату.

Використання показників метаболітів оксиду азоту, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та МСМ у ролі маркерів важкості перебігу та ускладнень захворювання дасть змогу лікарю гематологу й лікарю педіатру підвищити якість ранньої діагностики та прогнозування несприятливого перебігу ГЛЛ.

Упровадження в роботу дитячих лікарень алгоритму прогнозування виникнення інфекційних ускладнень, токсичного гепатиту та прогнозування летального результату (додаткове визначення рівнів  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ) сприятиме своєчасній діагностиці ускладнень, покращенню ефективності лікування ГЛЛ та вияву при моніторингу кардіотоксичних ефектів перенесеної ПХТ.

### **Використання результатів роботи**

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність 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.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальних програм для студентів, лікарів-інтернів кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.



## **Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 2 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в закордонному журналі; 11 тез у матеріалах всеукраїнських і міжнародних конференцій та конгресів.

## **Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації**

1. Одинець Ю.В. Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4, № 5 (21). – С. 165-172. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, розробила діагностично-прогностичну шкалу, проаналізувала й узагальнила отримані результати оцінки клінічного стану хворих згідно із запропонованою шкалою, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

2. Odynets Y. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia / Odynets Y., Kondratiuk T.O., Koida M.L. // Inter Collegas. – 2020. – Vol. 7 (1). P. 10-16. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження метаболітів оксиду азоту, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

3. Kondratiuk T. Heat shock proteins 70 as markers of complications in children with acute lymphoblastic leukemia / Kondratiuk T., Odynets Y., Gorbach T. [et al.] // Archives of the Balkan Medical Union. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 40-48. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження білків теплового шоку 70, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

## Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Кондратюк Т.А. Гематологические проблемы вирусных инфекций у детей / Кондратюк Т.А. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 16-17 січня 2017 р.) – Харків, 2017. – С. 600. – С. 317-318.

5. Одинець Ю.В. Особливості цитогенетичних змін кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Одинець Ю.В., Піддубна І.М., Кондратюк Т.О., Білоусова Л.С., Маренич Л.П., Вейнгольд Т.А., Койда М.Л., Болдирева О.С., Должко Н.В. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14-15 березня 2017 р). – Харків: 2017. – С. 272. – С. 172-173. *(Здобувачка зробила добір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

6. Кондратюк Т.О. Цитогенетичні зміни кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Кондратюк Т.О., Должко Н.В. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгреса студентів та молодих вчених, ВІМСО 2017. (Чернівці, 2017 р.). – Чернівці: 2017.- С.588. – С. 352. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

7. Одинець Ю.В. Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор? / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 19 травня 2017 року). – Харків: 2017. – С. 183. – С. 105-106. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

8. Одинець Ю.В. Особенности клинического течения и маркеры прогнозирования исходов острого лимфобластного лейкоза у детей / Одинець



Ю.В., Саратов В.Н., Должко Н.В., Казанов В.Я., Кондратюк Т.А., Маренич Л.П. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22-23 березня 2018 р). – Харків: 2018. – С. 273. – С. 187-190. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

9. Кондратюк Т.О. Питома вага та характеристика ускладнень поліохіміотерапії у хворих на гостру лейкемію в процесі лікування / Кондратюк Т.О. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 19-31 січня 2019 р.) – Харків, 2019. – С. 732. – С. 321-322.

10. Одинець Ю.В. Маніфестація гострої лейкемії у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Матеріали IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків, 04 квітня 2019 р.). – Харків: 2019. – С.36. – С. 17-18. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

11. Кондратюк Т.О. / Молекули середньої маси як маркер синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з гострою лейкемією / Кондратюк Т.О. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2019. (Чернівці, 2019 р.). – Чернівці: 2019.- С.512. – С. 317.

12. Одинець Ю.В. Прогнозування летальності за допомогою білків теплового шоку та критерій шкали сепсису у дітей з гострою лейкемією / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О., Горбач Т.В., Соломахин А. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 19-20 березня 2019 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 156.

*(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

13. Одинець Ю.В. Особливості взаємозв'язків білків теплового шоку та показників ендотеліальної дисфункції при ускладнених варіантах гострого лейкозу у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 року) *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

14. Одинець Ю.В. / Взаємозв'язки між білками теплового шоку та показниками імунітету у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 17-18 березня 2020 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 136-138. *(Здобувачка зробила добір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

#### **Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження**

Наукове дослідження здобувачки Кондратюк Т. О. на тему «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку» комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.



Лабораторні методи досліджень є загальноприйнятими. Кондратюк Т. О. керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо хворих.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їхніх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводилися (протокол № 2 від 10.06.2020 року).

### **Оцінка мови та стилю дисертації**

Дисертація написана українською мовою, грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку автора.

### **Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту**

Дисертацію присвячено вивченню ранньої діагностики та прогнозування ризику розвитку ускладнень ГЛЛ. Дисертаційна робота за даною тематикою відповідає науковому напрямку 2.4. «Дослідження з метою вивчення етіології і патогенезу захворювань органів та систем дитячого організму, факторів, що сприяють виникненню захворювань у дітей, розроблення й удосконалення методів діагностики» – паспорта спеціальності 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», що відповідає паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

### **Рекомендація дисертації до захисту**

Дисертація очної аспірантки кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії Кондратюк Тетяни Олексіївни на тему «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків

теплого шоку» за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», є кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться отримані нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що вирішують конкретне наукове завдання, а саме: прогнозування перебігу ГЛЛ та оптимізація ранньої діагностики ускладнень даного захворювання шляхом вивчення вмісту показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку.

У процесі виконання роботи розроблено модель прогнозу розвитку інфекційних ускладнень ГЛЛ. Запропоновано використання показників метаболітів оксиду азоту, КІМ ЗСА, ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії, імунітету та білків теплового шоку.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Кондратюк Тетяни Олексіївни на тему «Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку» відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167.

Результати голосування: за – 11 голосів, проти – 0 , утрималося – 0.

**Голова фахового семінару:**

д. мед. н. , доцент



О. Л. Логвінова

**Рецензенти:**

д. мед. н., професор



С. В. Кузнецов

д. мед. н., професорка

Н. І. Макєєва