



ВІДГУК

на дисертаційну роботу Дзіся Івана Євгеновича

“Клініко-лабораторні чинники ризику тромбозів та їх прогностичне значення у хворих на лімфоїдні новоутворення”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія

1. Актуальність теми дисертаційної роботи. Предмет і об'єкт досліджень дисертації І.Є. Дзіся обумовлюють актуальність теми виконаної роботи, її значимість для практики охорони здоров'я. Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального науково-прикладного завдання, яке стосується визначення клініко-лабораторних ознак ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні пухлини та їх зв'язку з прогнозом перебігу цих захворювань.

В сучасній медицині, особливо в онкології, прогнозуванню перебігу хвороб надається велике значення, оскільки це важливо для обрання оптимальної стратегії й тактики їх лікування. Пацієнти з лімфоїдними неоплазіями відносяться до групи високого ризику розвитку венозного тромбоемболізму, а виникнення тромбозів значно погіршує перебіг хвороби, нерідко призводячи до дуже важких наслідків (тромбофлебіти, тромбоемболія легеневої артерії), а також ускладнює процес лікування. Дисертант переконливо показує доцільність і актуальність опрацювання адекватних клініко-лабораторних прогностичних чинників як для визначення ступеня тромботичного ризику, так і для перебігу лімфопроліферативних захворювань.

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» «Метаболічні, прозапальні й коагулологічні маркери серцево-судинного ризику та тромботичних ускладнень в хворих на множинну мієлому» (№ державної реєстрації 0113U003166) та «Встановити

комплекс прогностичних факторів для оцінки перебігу та стратифікації лікувальної тактики у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію» (№ державної реєстрації 0116U000176).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження проведені на достатньо великому матеріалі, а саме: результатах клінічного обстеження 87 пацієнтів з В-зрілоклітинними лімфоїдними неоплазіями (В-ЗКЛН), такими як негоджкінські лімфоми (НГЛ), хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) і множинна мієлома (ММ), та 19 практично здорових людей, а також на аналізі 60 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих із злоякісними гематологічними хворобами та тромботичними ускладненнями.

Методи власних досліджень, використані в роботі (біохімічні, коагулологічні, імуноферментні, прогностичні, анкетування), є сучасними, адекватними поставленим завданням та скрупульозно проведеними. Основні наукові положення дисертації, висновки та рекомендації впливають з їх результатів, достатньо обґрунтовані. Вони є достовірними та об'єктивними, оскільки опрацьовані відповідними статистичними методами. Зокрема, застосування таких статистичних методів, як багатофакторний аналіз, регресійний аналіз за Коксом, аналіз Вальда дозволив виявити несприятливі прогностичні маркери для перебігу В-ЗКЛН за результатами тривалого спостереження за обстеженими пацієнтами.

3. Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом вперше проаналізовано тромботичні ускладнення в померлих з гематологічними неоплазіями, їх характер, локалізацію, частоту венозних і артеріальних тромбозів, тромбозів дрібних судин і мікроциркуляторного русла, лейкомічних тромбів, ДВЗ-синдрому, а також їх наслідків – тромбоемболій, інсультів, інфарктів, супутних некротичних змін. Зокрема, виявлено більшу частоту локального мікротромбозу в померлих із лімфоїдними неоплазіями порівняно з померлими з мієлоїдними пухлинами, а в випадках зрілоклітинних лімфоїдних новоутворень

вона складала 61,8%. Автор доповнив уявлення про механізм виникнення локального мікротромбозу, пов'язавши його з гіперкоагуляцією, виявленою в клінічному дослідженні в 68,9% хворих на НГЛ і ХЛЛ та в 86,4% хворих на ММ.

Доповнено особливості протромботичних розладів системи зсідання крові в хворих на В-ЗКЛН. Отримано нові дані про механізми виникнення тромбозів, базуючись на виявлених численних зв'язках між гіперкоагуляцією (як однією з провідних ознак їх ризику) та клінічними показниками, прозапальними й метаболічними розладами. Вперше визначено, що маркери системного запалення інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фібриноген є незалежними предикторами активації системи гемокоагуляції в цих пацієнтів.

Дістало подальший розвиток розуміння зв'язків між дисліпідемією та ризиком тромбозів, а саме: підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) асоціюється з гіперкоагуляцією, а зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ) – з системним запаленням.

Вперше в Україні визначено ряд клінічних чинників ризику й предиктивних біомаркерів виникнення тромбозів у хворих на В-ЗКЛН, які включають надмірну масу тіла й ожиріння, пізні стадії хвороби, лабораторні ознаки системної запальної відповіді та активації коагуляційного гемостазу, атерогенну дисліпідемію.

Вперше визначено, що знижені функціональні показники якості життя хворих на НГЛ і ХЛЛ асоціюються із погіршенням їх безподійного виживання, а також з лабораторними ознаками системного запалення, гіперкоагуляції й дисліпідемії.

Вперше встановлено, що в хворих на НГЛ і ХЛЛ негативними предиктивними біомаркерами щодо загального й безподійного виживання є підвищені рівні фібриногену (понад 6 г/л), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), ІЛ-6 (понад 2,0 пг/мл), фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) (понад 1,45 пг/мл), ШОЕ (понад 30 мм/год.), знижені концентрації

гемоглобіну (нижче 100 г/л) та ХС-ЛПВГ, вкорочений активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і бал статусу ECOG понад 1. Серед них виділено незалежні предиктори. Вперше встановлено, що в хворих на ММ рівень D-димеру понад 250 нг/мл є несприятливою прогностичною ознакою щодо загального виживання, а вкорочений АЧТЧ та чоловіча стать пов'язані з погіршенням безпідійного виживання.

Вдосконалено прогнозування перебігу В-ЗКЛН на основі запропонованої прогностичної моделі, яка дозволяє оцінити 1,5-2-річне виживання хворих на НГЛ і ХЛЛ та включає рівень гемоглобіну, маркери гіперкоагуляції, системного запалення, дисліпідемії та знижений загальний функціональний стан пацієнтів.

4. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових виданнях. Основні положення дисертації повністю викладено в 19 наукових працях, а саме: в 9 статтях (з них 6 – в фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК України, 1 стаття в закордонному журналі) та 10 тезах в матеріалах наукових форумів. Матеріали дисертації було представлено на 11 науково-практичних конференціях, з'їздах і конгресах (серед них 2 – за кордоном).

5. Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що доповнено чинники ризику виникнення тромботичних ускладнень в пацієнтів з В-ЗКЛН. Опрацьовано й впроваджено в практичну медицину методи виявлення та оцінки факторів тромботичного ризику, що є важливим для призначення відповідних профілактичних заходів.

Запропоновано додаткові чинники для прогнозування несприятливого перебігу хвороби в пацієнтів з В-ЗКЛН; розроблено прогностичну модель і алгоритм обстеження для визначення дворічного ризику смерті хворих на НГЛ і ХЛЛ із включенням 9 показників, таких як рівні в крові РФМК, фібриногену, ІЛ-6, ФНП- α , ШОЕ, гемоглобіну, ХС-ЛПВГ, АЧТЧ та статус ECOG.

Автором пропонується оцінювати якість життя хворих на В-ЗКЛН за

опитувальником EORTC-QLQ-C30 та використовувати її функціональні показники для прогнозування перебігу НГЛ, ХЛЛ і ММ.

Основні положення дисертації впроваджено в практику клініки й консультативної поліклініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та комунальної 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова, що підтверджується відповідними актами впровадження. Отримані дані використовуються в навчальному процесі кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

6. Аналіз змісту та оформлення роботи. План викладення дисертаційної роботи традиційний. Обсяг дисертації – 211 сторінок друкованого тексту, з яких основний текст – 168 сторінок. Вона складається з вступу, огляду літератури, викладення матеріалу й методів дослідження та п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендації, списку використаних джерел (всього 275 джерел, із них 42 кирилицею та 233 латиницею) та додатків із актами впровадження результатів роботи в практику та навчальних процес. Дисертацію ілюстровано 45 таблицями і 15 рисунками. Об'єм і структура дисертаційної роботи відповідають загальноприйнятим нормам. Теоретичні положення й практичні рекомендації обґрунтовані та вірогідні.

У “Вступі” дисертант окреслює актуальність, мету й основні завдання дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, а також свій особистий внесок у виконання роботи. Наукова новизна дослідження полягає в отриманні нових даних про механізми розвитку тромботичних ускладнень у хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення, зокрема, вперше визначено низку клінічних чинників ризику й предиктивних біомаркерів виникнення тромбозів.

Перший розділ дисертації присвячений огляду літератури. Він складається з п'яти підрозділів. У першому з них дисертант описує частоту розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів з гемопоетичними

неоплазіями та чинники ризику виникнення тромбозів у цих хворих. Зокрема зазначено, що ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з пухлинами гематогенного походження в 28 разів вищий у порівнянні з особами без онкологічної патології. Базуючись на даних літератури, дисертант підкреслює, що висока ймовірність тромбозу не дає достатнього обґрунтування для проведення рутинної тромбопрофілактики. І це, передусім, стосується хворих на гематологічні новоутворення, позаяк їх перебіг часто супроводжується й геморагічним синдромом.

У другому підрозділі огляду літератури дисертант висвітлює питання патогенезу тромбозів у онкологічних хворих, аналіз яких свідчить про те, що злоякісні новоутворення слід розглядати як набуті тромбофілії із значною схильністю до виникнення тромботичних ускладнень. Автор також наводить дані літератури про вплив протипухлинного лікування на ризик розвитку тромбозів у пацієнтів з неоплазіями.

Найбільший за об'ємом розділ огляду літератури присвячений прогностичним маркерам тромботичного ризику. Зокрема, наводяться цікаві дані, які свідчать про те, що незалежними предикторами венозного тромбоемболізму у хворих на рак є підвищення рівнів розчинного Р-селектину та фактора VIII з'єднання крові. Розглядається значення системної запальної відповіді організму, зокрема запальних цитокінів, у механізмі виникнення тромбозів.

Аналіз літературних джерел резюмується висновком про те, що у хворих на лімфоїдні новоутворення недостатнього визначені предиктори тромботичних ускладнень, а також існують неоднозначні та суперечливі дані щодо взаємозв'язків між оцінкою якості життя пацієнтів, клініко-лабораторними показниками та їх загальним і безпідйним виживанням.

Другий розділ роботи – “Матеріал та методи дослідження.” Дисертантом опрацьовано медичну документацію 60 померлих пацієнтів з гематологічними пухлинами, в яких на автопсії було виявлено тромби в судинах. Клінічно було обстежено 87 хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні

новоутворення. В 20 з них було діагностовано тромботичні ускладнення, і вони склали групу порівняння. Хворі без тромбозів розділено на дві групи, а саме: пацієнти з негоджкінськими лімфомами (НГЛ) і хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ) та хворі на множинну мієлому (ММ). Контрольну групу склали 19 практично здорових людей. Слід зауважити, що в роботі трапляються окремі невдалі висловлювання. Зокрема, діагнози НГЛ, ХЛЛ і ММ встановлюються не на підставі наказів МОЗ України, а на основі досліджень, які визначаються цими наказами.

Власні дослідження дисертант описує в 5-и розділах. Перший розділ власних досліджень присвячений аналізу автопсій померлих від гематологічних новоутворень та виниклих на їх фоні тромботичних ускладнень. Автор підкреслює недостатність відповідного коагулологічного обстеження хворих на лімфоїдні неоплазії та, відповідно, низьку частоту прижиттєвої діагностики в них гіперкоагуляційних станів. На підставі проведених спостережень автор висловлює гіпотезу про те, що виявлені на автопсії мікротромби у внутрішніх органах є ознакою гіперкоагуляції. Однак, бажано переконливіше обґрунтувати очевидність цього зв'язку.

У наступному розділі дисертант описує результати досліджень коагуляційного гемостазу та прогностичне значення його показників щодо виникнення тромбозів і виживання хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення. Наводяться дані про протромботичні розлади гемостазу, які виявляються майже в 70% хворих із НГЛ і ХЛЛ. Автор переконливо, спираючись на сучасні статистичні методи, окреслив маркери гіперкоагуляції як предиктори зниженого виживання цієї категорії хворих.

Далі дисертант показав наявність тісних кореляційних зв'язків між системним запальним процесом та гіперкоагуляцією. Безпідійний термін виживання хворих значно зменшується, якщо до початку лікування в них виявляються маркери активного запального процесу (зокрема збільшення ШОЕ, зростання рівнів фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6). У своїй роботі автор визначив також і метаболічні предиктори розвитку тромбозів.

Вперше встановлено, що дисліпідемія з підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини і зниженим рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини асоціюється з системним запаленням і гіперкоагуляцією, що відображає її зв'язок з тромботичним ризиком. В останньому розділі власних досліджень дисертантом визначено функціональні показники якості життя хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення, а також опрацьовано прогностичну модель для визначення в хворих на НГЛ і ХЛЛ ризику смерті в межах 1,5-2 років.

У розділі 8 (“Аналіз і узагальнення результатів дослідження”) в світлі сучасних даних літератури проведено детальний аналіз результатів дослідження. Це дозволило авторові визначити патогенетичні механізми розвитку тромботичних ускладнень в хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення. Інтерпретація отриманих даних, вміння обґрунтовувати висновки свідчать про високу фахову ерудицію автора.

Висновки кандидатської дисертації І.Є. Дзіся обґрунтовані та в повній мірі підсумовують основні результати виконаної роботи.

Практичні рекомендації, запропоновані здобувачем, логічно випливають з результатів роботи та вже використовуються в лікувальних та навчальних закладах. Результати досліджень І.Є. Дзіся є підґрунтям для вдосконалення оцінки ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на лімфоїдні новоутворення. На основі отриманих даних автором створено прогностичну модель перебігу НГЛ і ХЛЛ, яка дозволяє передбачати загальне виживання хворих в межах 1,5-2 років. Також вказано на доцільність періодичної оцінки якості життя пацієнтів з В-зрілоклітинними лімфоїдними неоплазіями.

Дисертаційну роботу написано літературною мовою, граматично правильно, стиль викладення традиційний. Ілюстрацій (таблиць і рисунків) достатньо, вони легкі для сприйняття.

Автореферат викладено згідно з матеріалами дисертації, він повністю відображає всі її основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Автореферат і дисертацію оформлено згідно з відповідними вимогами.

7. Дискусійні положення та зауваження до дисертації Дисертація І.Є. Дзіся, безумовно, заслуговує на позитивну оцінку, і принципових зауважень щодо неї немає. Однак, в процесі рецензування роботи в мене виникло кілька зауважень. Зазвичай, таблиці наводяться при першій згадці про них у тексті, та цього дисертант не завжди дотримується. Також, на мою думку, висновки дисертаційної роботи є дещо громіздкими та перевантаженими інформацією, вірогідність якої вже переконливо показано в розділах дисертаційної роботи, що не слід повторювати у висновках.

Крім того, до дисертанта я маю запитання, на які хотів би отримати відповіді в порядку наукової дискусії:

1. На 35 сторінці роботи зазначається, що зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів високої густини розглядають як чинник, який сприяє інгібіції активації тромбоцитів, і як незалежний предиктор гострого тромбоцитозалежного тромбозу. Яким чином дія, що перешкоджає активації тромбоцитів, є предиктором тромбозу?

2. Що з точки зору дисертанта є гострим, а що хронічним тромбозом?

3. В тексті роботи в розділі “Матеріал та методи дослідження” є таке речення: “За рівня D-димеру понад 500 мкг/л оцінювали можливість тромбозу”. Не зрозуміло, яким чином проводилась ця оцінка, які дії, в такому випадку, виконувались після проведення оцінки? Тобто речення “вирване” із тексту.

4. Наскільки обґрунтовано за трьома показниками (активованій частковий тромбопластиновий час, D-димер, розчинні фібрин-мономерні комплекси) стверджувати про гіперкоагуляцію? На думку автора, чи не є коректнішим говорити про ознаки активації коагуляційної ланки гемостазу?

Висловлені зауваження та коментарі ніяким чином не впливають на позитивну оцінку роботи і не знижують вагомості дисертаційної праці, а відображають великий науковий інтерес, який викликає дисертація.

5. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота І.Є. Дзіся “Клініко-лабораторні чинники ризику тромбозів та їх прогностичне значення у хворих на лімфоїдні новоутворення” є завершеною самостійною науковою роботою, виконаною на сучасному науково-методичному рівні та достатньому клінічному й архівному матеріалі, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливе для теоретичної й клінічної медицини завдання – визначення клінічних і лабораторних ознак, пов’язаних з ризиком виникнення тромботичних ускладнень в хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення, і розробка сучасних підходів до визначення прогнозу перебігу захворювання.

За своєю актуальністю і науково-методичним рівнем, науковою новизною і практичним значенням робота І.Є. Дзіся повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія.

Офіційний опонент,
лікар-гематолог відділення гемофілії
та інших коагулопатій
ДУ “Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України”, доктор медичних наук

В.П. Вознюк

“ _____ ” 2016р.


 Підпис В.П. Вознюка
засвідчено
В.П. Вознюк
В.П. Вознюк