



## ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу ДЗІСЯ Івана Євгеновича  
«Клініко-лабораторні чинники ризику тромбозів та їх прогностичне  
значення у хворих на лімфоїдні новоутворення»,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія**

**Актуальність обраного напрямку дослідження.** Злоякісні пухлини підвищують ризик тромбозу у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. У багатьох дослідженнях доведено, що хворі на рак легень, головного мозку, підшлункової залози, шлунка, яєчників, нирок, а також лімфоми, із тромбозом мають значно гірший прогноз. Крім того, онкологічні хворі з венозним тромбозом мають несприятливий прогноз у зв'язку із потребою госпіталізації, більш високим ризиком кровотеч та рівнем рецидиву тромбозу порівняно з пацієнтами без онкологічного захворювання. За даними літератури, частота тромбозу в пацієнтів з лімфомами коливається в межах 3–13 %, досягаючи 60 % за первинної локалізації в головному мозку.

Тромботичний ризик зумовлений багатьма чинниками, зокрема, прокоагулянтною активністю самої пухлини, місцевими розладами кровоплину, ятрогенним впливом, передовсім, хіміотерапії. У пацієнтів з лімфомами нерідко виявляються біомаркери активації зсідання крові й фібринолізу, які мають предиктивне значення для виникнення венозної тромбоемболії. Крім того, перебіг лімфом асоціюється з підвищенням у крові рівня прозапальних цитокінів, з якими значною мірою пов'язують тромботичний ризик. Проте, роль гіперкоагуляції й підвищеного рівня цитокінів у виникненні тромботичних ускладнень у хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення (В-ЗКЛН) вивчено недостатньо. У пацієнтів з множинною мієломою (ММ) тромбозам сприяють порушення, пов'язані з моноклональним парапротеїном, а саме: підвищена в'язкість

крові, інтерференція імуноглобулінів із структурою фібрину, інгібіція природних антикоагулянтів; підвищена секреція прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α). Значно підвищує ризик тромбозу застосування в лікуванні ММ імуномодуляторних препаратів – талідоміду й леналідоміду.

Актуальним питанням залишається виділення сучасних прогностичних чинників для визначення ризику тромбозу та прогнозування перебігу хронічних лімфопроліферативних захворювань.

Дисертаційна робота І. Є. Дзіся присвячена вирішенню актуального наукового завдання щодо визначення клінічних і лабораторних ознак, пов'язаних з ризиком виникнення тромботичних ускладнень у хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутворення, з опрацюванням сучасних підходів до визначення прогнозу перебігу захворювання.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.** Дисертаційна робота І. Є. Дзіся ґрунтується на результатах глибокого і всебічного дослідження патоморфологічних особливостей тромботичних ускладнень в померлих з гематологічними неоплазіями та ризику тромбозу і несприятливого перебігу хвороби в пацієнтів з негоджкінськими лімфомами (НГЛ), хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ) і ММ на підставі визначення коагулологічних, прозапальних та метаболічних маркерів.

Метою дисертаційного дослідження було встановити клінічні, коагулологічні, прозапальні та метаболічні чинники ризику розвитку тромботичних ускладнень у хворих на В-ЗКЛН для покращення прогнозування їх перебігу. Мету роботи повністю розкривають поставлені дисертантом завдання.

Під час обстеження пацієнтів дисертант використав надійно апробовані в науці і практиці сучасні методи дослідження, включаючи клініко-анамнестичні, лабораторні, імуноферментні (ІЛ-6, ФНП-α,

D-димер). Проведено тривале, майже трирічне, динамічне спостереження за обстеженими хворими.

Статистична обробка матеріалу здійснена за допомогою сучасних методів варіаційної статистики, включаючи параметричні та непараметричні критерії, кореляційний і багатофакторний аналіз, регресійний аналіз за Коксом; для побудови прогностичної моделі виживання застосовано аналіз Вальда.

Встановлені під час наукового дослідження закономірності та зроблені висновки побудовані на аналізі достатнього клінічного й архівного матеріалу, сформульовані чітко й переконливо.

Достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи обґрунтовано вдало обраним комплексом методологічних підходів для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження.

Дисертаційну роботу виконано в межах наукових досліджень Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (номер державної реєстрації 0113U003166, 2013–2015 рр. та номер державної реєстрації 0116U000176; 2016–2018 рр.).

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в тому, що вперше проаналізовано особливості тромбозів, виявлених під час аутопсії померлих з гематологічними новоутвореннями, виявлено високу частоту локального мікротромбозу, яка у випадках зрілоклітинних лімфоїдних пухлин складала 61,8 %, а також була вищою в групі хворих на лімфоїдні неоплазії порівняно з групою пацієнтів з мієлоїдними пухлинами. Висловлено гіпотезу про локальний мікротромбоз як ознаку гіперкоагуляції, яку частково підтверджено отриманими результатами щодо гіперкоагуляції в обстежених хворих на В-ЗКЛН. Встановлено, що патоморфологічними особливостями тромбозів у померлих з лімфоїдними новоутворами була також більша частота тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та менша – синдрому

дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) порівняно з мієлоїдними пухлинами.

Вперше в Україні охарактеризовано особливості протромботичних розладів гемокоагуляції в пацієнтів з В-ЗКЛН. Отримано нові наукові дані про механізми виникнення тромботичних ускладнень, виявлено численні зв'язки між клінічними ознаками, коагулологічними, прозапальними й метаболічними розладами, які свідчать про їх взаємозалежність. Обґрунтовано визначальну роль системного запального процесу у розвитку тромбозів, оскільки його активність зростає разом з прогресуванням захворювання й тісно корелює з ознаками гіперкоагуляції, а маркери системного запалення ІЛ-6 і фібриноген визначено незалежними її предикторами. Встановлено, що дисліпідемія з підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) і зниженим рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ) асоціюється із системним запаленням і гіперкоагуляцією, що відображає її значення для тромботичного ризику.

Вперше в Україні визначено низку клінічних чинників ризику (надмірна маса тіла, ожиріння, пізні стадії хвороби) й предиктивних біомаркерів виникнення тромбозів: підвищені рівні розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димеру, фібриногену, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ШОЕ, ХС-ЛПНГ, знижений показник активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧГЧ) і ХС-ЛПВГ у хворих на В-ЗКЛН.

Вперше визначено, що знижені функціональні показники якості життя асоціюються з погіршенням безпідійного виживання хворих на НГЛ і ХЛЛ та з лабораторними ознаками системного запалення, гіперкоагуляції й дисліпідемії.

Вперше встановлено, що у хворих на НГЛ і ХЛЛ негативними предиктивними біомаркерами щодо безпідійного виживання є рівні фібриногену понад 6 г/л, РФМК понад 4 мг/дл, ІЛ-6 понад 2,67 пг/мл, ФНП- $\alpha$  понад 1,45 пг/мл, ШОЕ понад 30 мм/год, гемоглобіну нижче 100 г/л



та ХС-ЛПВГ нижче 1,03 ммоль/л у чоловіків і 1,29 ммоль/л у жінок; предикторами гіршого загального виживання, крім вказаних, є вкорочений АЧТЧ і статус ECOG понад 1 бал. Серед них виділено незалежні предиктори. У хворих на ММ несприятливими прогностичними чинниками щодо загального виживання є рівень D-димеру понад 250 нг/мл, щодо безподійного – вкорочений АЧТЧ та чоловіча стать.

Вперше розроблено прогностичну модель оцінки 1,5–2-річного виживання хворих на НГЛ і ХЛЛ з включенням маркерів гіперкоагуляції, системного запалення, ліпідного метаболізму й загального функціонального стану пацієнтів.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі проведених досліджень автором опрацьовано й впроваджено в практичну медицину методи виявлення та оцінки факторів тромботичного ризику для визначення тактики щодо подальшої профілактики виникнення тромбозів.

На основі виявлених предикторів загального й безподійного виживання пацієнтів з В-ЗКЛН запропоновано додаткові чинники прогнозування несприятливого перебігу хвороби та прогностичну модель для визначення дворічного ризику смерті хворих на НГЛ і ХЛЛ за 9 показниками: рівні РФМК, фібриногену, ІЛ-6, ФНП, ШОЕ, гемоглобіну, ХС-ЛПВГ, АЧТЧ, статус ECOG.

Вагомим для практичної медицини є опрацьований алгоритм двохетапного обстеження хворих на НГЛ і ХЛЛ для визначення категорії ризику смерті в межах 1,5–2 років: I етап – визначення статусу ECOG, рівнів гемоглобіну, ШОЕ, ХС-ЛПВГ, фібриногену, РФМК і АЧТЧ; II етап – визначення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ .

Доведено важливість оцінки якості життя у хворих на В-ЗКЛН за опитувальником EORTC-QLQ-C30 для перебігу хвороби.

Висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в роботу ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини

НАМН України» і Комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова; використовуються в навчальному процесі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях.** Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на наукових міжнародних і вітчизняних форумах, представлені в 19 наукових працях, з них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук, 10 – тези доповідей.

**Основні положення дисертації.** Дисертація побудована за стандартною схемою, викладена на 211 сторінках машинопису (основний зміст 168 с.), складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 275 джерел (42 кирилицею, 233 латиницею); ілюстрована 45 таблицями та 15 рисунками.

У «Вступі» автор ґрунтовно означив актуальність теми, сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення.

У розділі 1 «Огляд літератури», що складається з 5 підрозділів, зосереджено увагу на частоті і чинниках ризику розвитку тромбозу в пацієнтів з пухлинами системи крові та лімфоїдної тканини. Значну увагу приділено питанням патогенезу тромбозу у хворих із злоякісними пухлинами.

Проаналізовано вплив протипухлинного лікування на ризик розвитку тромбозу, а також охарактеризовано чинники несприятливого прогнозу при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях. Систематизовано дані сучасної літератури щодо маркерів підвищеного тромботичного ризику та чинників несприятливого прогнозу перебігу лімфоїдних неоплазій.

Автор ґрунтовно проаналізував вітчизняну та зарубіжну наукову літературу з теми дослідження, систематизував за напрямками дослідження, особливу увагу сконцентрував на публікаціях останніх років, узагальнив сучасні тенденції наукових розробок, виокремив серед них засадничі та фундаментальні, логічно обґрунтував обраний напрям досліджень.

**Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження»** – автор охарактеризував групи хворих, детально розкрив застосовані загальноклінічні, лабораторні (цитологічні, біохімічні, імуноферментні, коагулологічні) методи дослідження, анкетування та статистичні методи.

Робота ґрунтується на аналізі результатів обстеження та лікування 87 хворих на В-ЗКЛН, які перебували на лікуванні у відділенні гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та гематологічному відділенні Комунальної 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова; ретроспективному аналізі 60 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих, які хворіли на гематологічні неоплазії, ускладнені тромбозами, з архівного матеріалу Львівського обласного патологоанатомічного бюро та патологоанатомічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів) за 1987–2011 роки. У клінічному дослідженні сформовано дві основні групи: 1 група – 45 пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ; 2 група – 22 пацієнти з ММ. Для контролю було створено дві групи: контрольна група – 19 здорових осіб і група порівняння – 20 хворих на НГЛ і ХЛЛ з тромботичними ускладненнями – тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок (12 пацієнтів), артеріальним тромбозом (тромбоішемічний інсульт) (6 пацієнтів) і поєднанням венозного й артеріального тромбозу (2 пацієнти). Групи були тотожні за віком і гендерним складом.

**Розділ 3 «Тромботичні ускладнення в хворих на гематологічні новоутворення за даними автопсій»** викладено в 3 підрозділах. Автор за двадцятип'ятирічний період проаналізував 60 архівних протоколів

патологоанатомічного дослідження померлих з гематологічними пухлинами, у яких було виявлено тромбози (макро- і/або мікроскопічно).

Венозний тромбоемболізм виявлено у 50 % померлих, тромбоз артерій – у 21,7 %, в камерах серця – у 6,7 %, у дрібних судинах і мікроциркуляторному руслі – у 78,3 %. Локальний мікротромбоз – у 68,3 % померлих, дисемінований (ДВЗ-синдром) – у 10,0 % випадків. Серед випадків локального мікротромбозу у 8 померлих (13,3 %) з гострими й хронічними лейкеміями виявлялись лейкемічні мікротромби – внутрішньосудинна агрегація лейкемічних клітин, поєднана з фібриновим тромбом. Венозний тромбоемболізм проявлявся тромбами у венах великого кола кровообігу – у 12 померлих (20,0 %), у легеневих венах – у 2 (3,3 %), у синусах мозку – в 1 (1,7 %), ТЕЛА – у 27 померлих (45,0 %, з них в 11 випадках в поєднанні з тромбозом вен). Тромбоз було діагностовано клінічно в 21 випадку (35,0 %).

Автором досліджено, що найчастіше мікротромби спостерігались у легенях – в 45 % померлих. Тромбози були безпосередньою причиною летального наслідку в 45 % випадків. Розвиток ТЕЛА, як правило, призводив до смерті (у 22 з 27 випадків ТЕЛА), що склало 81,5 %, безпосередньою причиною смерті також були: артеріальні тромбози і тромбоемболії у великому колі кровообігу (14,8 %). Крім того, автором визначено, що адекватного коагулологічного лабораторного обстеження та проведення доплерографії вен нижніх кінцівок в жодному випадку не було виконано.

У хворих з лімфоїдними пухлинами достовірно частіше спостерігали локальні тромби в мікроциркуляторному руслі порівняно з мієлоїдними (51,2 % випадків проти 18,8 %;  $p=0,038$ ) та ділянки некрозів пухлини й внутрішніх органів, що вочевидь могло сприяти тромботичним ускладненням (некрози лімфоїдної пухлини виявлено у 55,6 %, в групі мієлоїдних пухлин – у 37,5 % випадків). У померлих із зрілоклітинними лімфоїдними пухлинами тромбоз став безпосередньою причиною летального наслідку у 55,9 % випадків, з них у 94,7 % проявився ТЕЛА.



Автор проаналізував, що більшість випадків тромбозу не діагностовано клінічно: у разі виявлення лише мікротромбозу (41,2 % випадків) прижиттєвий їх діагноз не встановлено у 78,6 % випадків; ТЕЛА лише дрібних артерій виявлялась у 26,5 % випадків і не була клінічно діагностована у 66,7 % з них. За отриманими даними щодо мікротромбозу, автор зробив припущення про те, що він є морфологічним еквівалентом гіперкоагуляції.

**Розділ 4 «Стан системи коагуляційного гемостазу в хворих на лімфодні новоутворення із зрілих В-клітин та прогностичне значення її показників щодо виникнення тромбозів і виживання»** викладено у 2 підрозділах та основну увагу зосереджено на аналізуванні закономірностей розладів гемостазу та його зв'язку з виникненням тромбозу, з виживаністю пацієнтів з НГЛ, ХЛЛ та ММ. На достатньому клінічному матеріалі автор дослідив, що в пацієнтів з В-ЗКЛН про активацію зсідання крові свідчить зростання рівнів РФМК, D-димеру, вкорочення АЧТЧ, а розвиток гіперкоагуляції асоціюється з вищою стадією захворювання, збільшенням кількості тромбоцитів. Маркерами тромбозу у хворих на НГЛ, ХЛЛ і ММ визначено підвищені концентрації D-димеру, РФМК. Встановлено прогностичні ознаки гіршого загального виживання, якими є: гіперфібриногенемія понад 6 г/л та гіперкоагуляція з підвищеним рівнем РФМК і вкороченням АЧТЧ. З'ясовано, що в пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ, перебіг яких ускладнився тромбозом, значущо рідше досягалась повна ремісія та частіше наставав летальний наслідок у період спостереження порівняно з хворими без тромботичних ускладнень. Загальне виживання в групі порівняння було гіршим у пацієнтів з рівнем фібриногену понад 6 г/л та у хворих чоловічої статі. Виявлені закономірності щодо погіршення виживання хворих на НГЛ, ХЛЛ і ММ у зв'язку з підвищеними рівнями фібриногену, РФМК, D-димеру, вкороченням АЧТЧ свідчать про важливу роль гіперкоагуляції як предиктора зниженого виживання, що може бути непрямым свідченням ролі тромбозу в виникненні летальних наслідків.

Розділ 4 дуже обширний, завершується 7 висновками, кожний з яких цікавий та унікальний, проте дещо перевантажують дисертаційну роботу.

**Розділ 5 «Системне запалення в хворих на лімфоїдні новоутворення із зрілих В-клітин та його зв'язок з гіперкоагуляцією й прогнозом»** викладено у 2 підрозділах. Показники системного запалення вивчено в 45 хворих на НГЛ і ХЛЛ без тромботичних ускладнень, у 20 пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ з тромботичними ускладненнями та в групі 19 здорових осіб. За ознаки системи запальної відповіді приймали рівень ШОЕ  $\geq 30$  мм/год., рівні ІЛ-6  $\geq 4,45$  пг/мл, ФНП-  $\alpha \geq 2,53$  пг/мл і фібриногену понад 4 г/л. Лабораторні ознаки системної запальної відповіді організму за показниками крові спостерігали в 40 хворих (88,9 %). За даними автора, системне запалення у хворих на НГЛ і ХЛЛ асоціювалось зі схильністю до тромбоцитозу, а гіперкоагуляція – з базофілією, моноцитозом і анемією, що, на переконання автора, є свідченням важливої ролі системної запальної відповіді на злоякісну пухлину в активації судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу та схильності до тромбоутворення. У пацієнтів з ММ про тісні взаємозв'язки між системним запаленням і гіперкоагуляцією свідчили прямі кореляції між концентрацією фібриногену й ІЛ-6, з одного боку, та рівнем РФМК, з іншого. Водночас автором доведено, що системне запалення є несприятливою прогностичною ознакою щодо виживання хворих на НГЛ і ХЛЛ.

У розділі 6 **«Метаболічні чинники серцево-судинного ризику в хворих на лімфоїдні новоутворення із зрілих В-клітин та їх зв'язок з гіперкоагуляцією, системним запаленням і прогнозом»** головну увагу сконцентровано на вивченні показників ліпідного, пуринового і білкового обміну. Встановлено, що хворі на НГЛ і ХЛЛ мали надмірну масу тіла і ожиріння I–II ступеня в 48,9 % випадків, вищі рівні сечової кислоти, ХС-ЛПНГ, індекс атерогенності (ІА) та нижчі рівні ХС-ЛПВГ порівняно із здоровими особами. Частота дисліпідемії визначена у 88,9 % хворих, що підвищує ризик у них серцево-судинних захворювань атеросклеротичного

геиезу. Підтвердженням є те, що атерогенна гіперліпідемія з підвищенням рівнів ЗХС і ХС-ЛПНГ у таких пацієнтів пов'язана із схильністю до тромбоцитозу, що підвищує ризик артеріального тромбозу. Адже саме підвищена концентрація ХС-ЛПНГ (у хворих на НГЛ) та знижений рівень ХС-ЛПВГ (у жінок) асоціювались з гіперкоагуляцією та ризиком розвитку тромбозу. Автор неспростовно довів, що в пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ предикторами тромбозу (за зв'язками із гіперфібриногенемією, гіперкоагуляцією, тромбоцитозом і системним запаленням) є надмірна маса тіла, підвищений рівень ХС-ЛПНГ і знижений рівень ХС-ЛПВГ. У хворих на НГЛ і ХЛЛ з тромбозами низький рівень ХС-ЛПВГ виявлявся частіше (в 70,0 % випадків), ніж у пацієнтів без тромботичних ускладнень, і асоціювався з системним запаленням.

У хворих на ММ виявлено та обґрунтовано чинники серцево-судинного і тромботичного ризику: надмірна маса тіла й ожиріння I–II ступеня (у 81,8 % випадків), гіперурикемія (у 45,5 %), атерогенна дисліпідемія (у 68,2 %). У хворих на ММ збільшення індексу маси тіла і гіперхолестеринемія пов'язані з гіперфібриногенемією, а зростання рівня тригліцеридів – з гіперкоагуляцією. Прикметно, що прогресування хвороби (за показниками загального білка, М-протеїну, ІgА) асоціювалось із зниженням концентрації ЗХС і ХС-ЛПНГ та рівня фібриногену, РФМК, а прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на ММ було вірогідно пов'язане з подовженням протромбінового часу. Визначено, що у хворих на НГЛ і ХЛЛ з гіперкоагуляцією асоціюються: рівень ІЛ-6, фібриногену й ШОЕ, а у хворих на ММ – рівень фібриногену, тригліцеридів і ІЛ-6.

**Розділ 7 «Прогностичні маркери виживання хворих на лімфоїдні новотвори із зрілих В-клітин та їх зв'язок з якістю життя»,** у якому якість життя 55 хворих віком 28–85 років, залучених у дослідження, оцінено за опитувальником EORTC-QLQ-C30. Серед клінічних чинників, які найбільш достовірно знижували якість життя пацієнтів, виокремлені: ММ, наявність супутніх захворювань, тромботичні ускладнення і анемія. Крім того, за

результатами кореляційного аналізу, зниження якості життя хворих асоціювалось із ожирінням, гіпохолестеринемією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зростанням рівня М-протеїну, активацією системного запалення і коагуляційного гемостазу. Пацієнти із зниженими значеннями показників якості життя до початку лікування, такими як загальний стан здоров'я та соціальне функціонування, а також у разі виникнення тромботичних ускладнень, мали гірші показники загального та безпідійного виживання. На основі проведених досліджень, застосовуючи метод Вальда, було створено прогностичну модель щодо встановлення ризику летального наслідку у хворих на такі лімфоїдні пухлини із зрілих В-клітин, як НГЛ і ХЛЛ, у яку включено 9 показників, а саме: встановлені прогностично несприятливі рівні ІЛ-6, ФНП, фібриногену, РФМК, ХС-ЛПВГ, гемоглобіну, ШОЕ, АЧТЧ і бал ECOG. Опрацьовано алгоритм обстеження хворих на НГЛ і ХЛЛ для визначення категорії ризику смерті в межах 1,5–2 років.

**Розділ 8 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** на підставі розробленої та втіленої програми досліджень, сучасних методів діагностики із використанням системного підходу автор пропонує таку інтегральну схему патогенезу тромбозу у хворих на НГЛ, ХЛЛ і ММ: пов'язаний з пухлиною синтез прозапальних цитокінів викликає системне запалення в судинній стінці, яке своєю чергою індукує гіперкоагуляцію. Активація системи зсідання крові за сприяння інших чинників ризику, зокрема тромбоцитозу, призводить до тромбозу судин різного калібру венозного й артеріального русла, а в результаті тромботичних ускладнень знижується виживання хворих. Автор підсумував, що якість життя хворих на В-ЗКЛН визначається не тільки демографічними, але й клінічними показниками: загальним станом за ECOG, опосередковано пов'язана з лабораторними ознаками системного запалення, наявністю гіперкоагуляції й дисліпідемії та має прогностичне значення для виживання пацієнтів. Автор пропонує діагностику основного захворювання поєднувати з обов'язковою



оцінкою якості життя хворих для проведення комплексу реабілітаційних заходів, скерованих на її покращення.

Отримані автором результати критично проаналізовано, систематизовано та порівняно з даними літератури. Висновки сформульовано в 7 пунктах і повністю відповідають меті, завданням та результатам проведеного дослідження. Практичні рекомендації чітко визначають спрямування наукових результатів на впровадження в клінічну практику.

Вірогідність одержаних результатів підтверджена їх адекватною статистичною обробкою.

В авторефераті в повному обсязі розкрито основний зміст дисертаційної роботи.

**Зауваження до дисертації та автореферату.** З нашої точки зору, в дисертації занадто обширним є огляд літературних джерел, який можна було подати стисліше, без шкоди для характеристики сучасного стану та актуальності проблеми; великий обсяг висновків міститься після кожного розділу, хоча кожний є цікавим та унікальним, а проте вони дещо перевантажують дисертаційну роботу. Окремі стилістичні та термінологічні помилки роботи є незначними, не мають принципового значення, не зменшують загальної високої оцінки роботи.

**Запитання:**

1. Чому в дисертаційній роботі серед інтерлейкінів досліджувався саме інтерлейкін-6?
2. Чи проведені дослідження дозволяють припустити, чим зумовлена гіперкоагуляція в обстежених пацієнтів – вивільненням тканинного чинника внаслідок руйнування злоякісних клітин або ж системною запальною відповіддю організму на пухлину?

**Висновок.** Отже, дисертаційна робота І. Є. Дзіся «Клініко-лабораторні чинники ризику тромбозів та їх прогностичне значення у хворих на лімфоїдні новоутворення», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата

медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія, є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке виконано на високому сучасному науково-методичному рівні.

Дисертація І. Є. Дзіся за актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, науково-практичним значенням та науковою новизною отриманих результатів, усебічним розкриттям проблеми відповідає вимогам п.11 постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор – Іван Євгенович Дзісь заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія.

Офіційний опонент –  
завідувач науково-дослідного відділення  
хіміотерапії солідних пухлин  
Національного інституту раку,  
доктор медичних наук



Сивак Л. А.

Підпис *Сивак Л. А.* засвідчує  
Вчений секретар Національного інституту  
раку *Д. Д. Жуєнков*