



ВІДГУК

на дисертацію Н.В. Пеленьо “Перебіг волосистоклітинної лейкемії в умовах патогенетично обґрунтованої терапії”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Волосистоклітинна лейкоз (ВКЛ) — досить рідкісна і незвичайна форма пухлинних захворювань лімфоїдної тканини. ВКЛ складає біля 2% всіх лімфоїдних лейкозів. Основні ознаки захворювання — наявність спленомегалії, міелофіброзу, панцитопенії, інфільтрація кісткового мозку і присутність в периферичній крові волосистих лейкомічних клітин. ВКЛ відноситься до пухлин, при яких ефективність лікування є достатньо високою.

Актуальність проблеми, яка розглядається в дисертаційній роботі Н.В. Пеленьо, обумовлена необхідністю своєчасної і уточненої діагностики ВКЛ як основи планування індивідуалізованої ефективної тактики терапії хворих.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 157 сторінках машинопису, складається із вступу (6 стор.), огляду доступної літератури (32 стор.), розділу “Загальна методика та основні методи дослідження” (6 стор.), п’яти розділів, в яких викладені результати власних досліджень (93 стор.), висновків, практичних рекомендацій та списку цитованої літератури (170 джерел), який містить роботи вітчизняних і переважно іноземних авторів.

У Вступі стисло висвітлені сучасні питання, пов’язані з діагностикою і лікуванням хворих на ВКЛ, підкреслені актуальні питання, які досі залишаються нез’ясованими. Це перш за все, необхідність своєчасної діагностики і визначення прогностичних факторів перебігу захворювання, розробка загальнодоступних критеріїв початку лікування хворих на ВКЛ, аналіз ефективності різних режимів терапії з урахуванням безпосередніх і віддалених результатів.

Автором дисертації, яка має тісний зв'язок з програмами науково-дослідних робіт ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”, чітко сформульовані мета і основні завдання дослідження — з'ясування клініко-гематологічних проявів ВКЛ в різних вікових групах, порівняльний аналіз ефективності різних режимів лікування, дослідження факторів (в першу чергу, різних цитокінів) безрецидивного виживання хворих.

Розділ 1 (огляд літератури) “Біологія та особливості перебігу волосистоклітинної лейкемії” присвячений висвітленню питань, пов'язаних з патогенезом, клінікою, діагностикою та диференціальною діагностикою захворювання.

Вперше ВКЛ в якості самостійної нозологічної форми був описаний Bouroncle майже 60 років назад під назвою “лейкемічний ретикулоендотеоз”. Тривалий час дійсне походження волосистих клітин залишалось невизначеним. В сучасних класифікаціях ВООЗ (2001, 2008, 2016 років), МКХ-10 і МКХ-0-3-2011 захворювання віднесено до новоутворень із зрілих В-клітин. Автор дисертації наводить беззаперечні докази цього, які базуються на даних сучасних імуноцитохімічних, цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень, включаючи нещодавно встановлені в клітинах хворих на ВКЛ мутації BRAF V600E. Підкреслюється, що ці мутації відіграють чільну роль у механізмах виникнення ВКЛ і можуть бути потенційною мішенню таргетної терапії. Дисертант демонструє неабияку обізнаність з іншими теоретичними питаннями, які стосуються патогенезу ВКЛ (глікокон'югати поверхневих мембран клітин, експресія молекул адгезії, цитокінів).

Не обходить увагою дисертант також актуальні питання клініки, лабораторної діагностики і диференціальної діагностики ВКЛ, дослідження периферичної крові, аспіраційного пунктату кісткового мозку, результати цитохімічного та імунофенотипового аналізу лейкемічних клітин. Особлива увага приділена тактиці лікування хворих на ВКЛ, яка

постійно вдосконалювалася протягом останніх років. Підкреслюється, що низка питань, пов'язаних з лікуванням ВКЛ, залишаються невирішеними, і відповідь на них необхідно отримати в запланованій дисертаційній роботі. Підкреслюється також, що предметом вивчення має залишатися зменшення частоти рецидивів, лікувальна тактика при рецидивах та первинній рефрактерності до аналогів пуринових нуклеозидів. Ще слід відзначити постановку питання про ризик виникнення вторинних пухлин у хворих на ВКЛ з високим рівнем 10-річного виживання.

Аналіз результатів найсучасніших наукових досліджень проведений Н.В. Пеленьо дуже глибоко й ретельно, свідчить про ерудицію і клінічний досвід дисертанта.

Зауваження рецензента стосуються лише не дуже вдалої назви огляду літератури - "Біологія та особливості перебігу волосистоклітинної лейкемії". По суті ж мова йде про розвиток своєрідного патологічного процесу.

В розділі 2 викладені матеріали, які стосуються загальної клініко-гематологічної характеристики хворих, використані дисертантом методи лабораторних досліджень і статистичного аналізу отриманих результатів. Дослідну групу склали 115 хворих на ВКЛ чоловіків і жінок, вік яких під час діагностики захворювання коливався від 29 до 80 років. Завдяки цьому автору вдалось провести порівняльний аналіз перебігу захворювання у вікових групах — молодші 40 і старші 40 років.

Були використані загальноклінічні методи, цитологічні, які включали загальний аналіз крові і пунктатів кісткового мозку з подальшим мікроскопічним дослідженням лейкемічних клітин, гістологічне дослідження препаратів кісткового мозку, отриманих при трепанобіопсії, цитохімічне дослідження тартрат-резистентної кислій фосфатази, імунофенотипування популяцій лімфоїдних клітин крові з використанням панелі моноклональних антитіл до маркерних антигенів, цитогенетичний аналіз, вивчення рівня цитокінів у сироватці крові за допомогою

імуноферментних методів.

В розділі 3 “Клінічні та лабораторні характеристики хворих на волосистоклітинну лейкемію” наведені детальні дані про клінічні особливості обстежених актором дисертації хворих на ВКЛ (наявність спленомегалії у всіх 100% пацієнтів, гематомегалії — у 54,5%, лімфаденопатії — менш ніж у 10%). Анемію виявлено у 84,3% випадків, а кількісні показники тромбоцитів коливалися від $80,0 \times 10^9/\text{л}$ до $98,5 \times 10^9/\text{л}$. Лейкопенію було встановлено у 68,2% молодих та 81,7% пацієнтів старшого віку.

Кількість характерних волосистих клітин, виявлених при морфологічному дослідженні мазків крові та кісткового мозку, була різною.

Як відомо, однією з основних діагностичних ознак ВКЛ є наявність в лейкемічних клітинах цитохімічно визначеної активності кислої фосфатази, резистентної до дії інгібітора — іонів тартрату. Це загальноприйнятий метод діагностики ВКЛ на першому етапі. В дослідженні автора наявність ізоензиму 5 кислої фосфатази була виявлена у 93% хворих. Хотілося б почути пояснення дисертанта, чому не у 100% пацієнтів і які результати подібних цитохімічних досліджень у хворих на ВКЛ-варіант ?

Н.В. Пеленьо наведені результати досить повних імунофенотипових досліджень клітин крові та кісткового мозку із застосуванням широкої панелі моноклональних антитіл до В-клітинних антигенів (CD19, CD20, CD22, HLA-DR), активаційного антигену CD25, антигенів CD103 і CD11c.

Велике значення мають результати виконаних цитогенетичних досліджень. Автору вдалось встановити зв'язок деяких виявлених аномалій з резистентним перебігом, реакцією на лікування аналогами пуринових нуклеозидів і несприятливим прогнозом.

Важливим є те, що, як вдалось встановити дисертанту, у деяких пацієнтів ВКЛ “протікає” нестандартно, що значно ускладнює діагностику. Тому заслуговують на особливу увагу запропоновані Н.В. Пеленьо, на

основі виконаних досліджень, критерії диференційної діагностики ВКЛ з іншими лімфопроліферативними захворюваннями, особливо з тими, які супроводжуються наявністю спленомегалії.

Таким чином, на основі вивчення значної категорії пацієнтів (115 осіб) автором уперше в Україні представлено комплексну клініко-гематологічну характеристику хворих на ВКЛ.

До елементів суттєвої наукової новизни слід віднести встановлення особливостей перебігу ВКЛ у хворих молодшої вікової групи (29-40 років) порівняно з пацієнтами старшої вікової групи, які супроводжуються більш високою частотою лімфаденопатії і масивної спленомегалії, більш коротким періодом безрецидивного виживання (30,1% і 81,8% відповідно). Основними факторами ризику розвитку рецидивів захворювання є також знижений рівень лейкоцитів у периферичній крові (менш ніж $1,0 \times 10^9/\text{л}$) і, як не дивно, нормоклітинний склад пунктатів кісткового мозку (на противагу від гіпопластичного).

Н.В. Пелень уперше визначено покази до застосування двохетапного методу лікування хворих на ВКЛ (ІФН- α і 2-CdA) в якості першої лінії, який є достатньо ефективним (повна ремісія була досягнута у 95,5% хворих) і дозволяє уникнути тяжких ускладнень в разі проведення монотерапії пуриновими нуклеозидами. Автором відмічені достовірні зміни у вмісті цитокінів (sIL-2R, TNF- α , TGF β 1) у сироватці крові при ефективному лікуванні хворих на ВКЛ. Результати виконаних досліджень свідчать також про значення вказаних цитокінів і клітин, які їх продукують, у патогенезі та клінічних проявах захворювання.

Обґрунтовані висновки, зроблені в результаті виконання дисертаційної роботи, доповнені практичними рекомендаціями, які скеровані на покращення результатів лікування хворих на ВКЛ на різних етапах перебігу захворювання, в тому числі на пізніх стадіях, переліком показань для проведення спленектомії, яка може бути доцільною при наявності резистентності до лікування аналогами пуринових нуклеозидів та ІФН- α .

Заклучення

Дисертаційна робота Н.В. Пеленьо “Перебіг волосистоклітинної лейкемії в умовах патогенетично обґрунтованої терапії” є самостійно виконаним завершеним науково обґрунтованим дослідженням на актуальну для гематології тему.

Сформульовані автором висновки і рекомендації, достовірність яких не викликає сумніву, мають безумовну наукову новизну, суттєве значення для теоретичної і практичної онкогематології, містять чіткі критерії діагностики, прогнозування перебігу і алгоритми лікування хворих на ВКЛ.

Зміст дисертації відповідає пріоритетним напрямкам розвитку сучасної гематології, пов’язаний з відповідними науковими програмами НАМН України, повністю викладений в опублікованих працях. Слід засвідчити також ідентичність основних положень дисертаційної роботи і змісту опублікованого автореферату.

Дисертація відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук згідно з пунктом 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015р. і № 1159 від 30 грудня 2015р.), а автор дисертації Н.В. Пеленьо заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 — гематологія та трансфузіологія.

Офіційний опонент

завідувач відділу онкогематології

Інституту експериментальної патології, онкології

і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України

доктор медичних наук професор

Д.Ф. Глузман



СВІДЧУЮ
і. М. Вовкунте