



ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу на дисертаційну роботу
Пеленьо Наталії Володимирівни «Перебіг волосистоклітинної лейкемії в
умовах натогенетично обґрунтованої терапії», представлену на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 –
гематологія та трансфузіологія**

Актуальність теми. Вдосконалення діагностики, диференціальної діагностики, прогнозування перебігу, вибір лікувальної тактики для різних онкогематологічних захворювань, зокрема лімфоїдних пухлин, завдяки отриманню нових біологічних характеристик та переосмисленню їх патогенезу, є перманентним завданням як з позиції науки, так і клінічної практики.

Волосистоклітинна лейкемія (ВКЛ) належить до рідкісних форм хронічних лімфоїдних неоплазій. Хоча на сьогодні встановлено чіткі критерії для її діагностики, часто перебіг хвороби нетиповий, що потребує диференціальної діагностики з іншими захворюваннями, що супроводжуються зокрема цитопенією та спленомегалією. Як показує набутий клінічний досвід, використання цитохімічних, імунофенотипових та цитогенетичних особливостей клітин не завжди надає можливості відрізнити ті чи ті варіанти лейкемії та лімфом у ракурсі їх диференціальної діагностики. Оскільки ВКЛ належить до лейкемії, які добре піддаються лікуванню, своєчасна і правильна діагностика цієї хвороби набуває особливого значення.

Втім дотепер недостатньо опрацьовано засади прогнозування ефективності лікування і тривалості життя пацієнтів на ВКЛ у процесі його проведення. Для прогнозування перебігу лейкемії та лімфом використовують показники різного характеру: клінічні, гематологічні, імунологічні, генетичні та ін., але з появою нових можливостей у лікуванні онкогематологічної патології виникає необхідність використання прогностичних параметрів, побудованих на новітніх технологіях.

Як відомо, одним з основних способів взаємодії гемопоетичних клітин з їх мікрооточенням та ефекторними клітинами імунної системи як у нормі, так і при патології, є продукція різноманітних цитокінів. У патогенезі ВКЛ окремим цитокінам належить провідна роль, одні з них можуть індукувати посилення апоптозу неопластичних клітин, інші – блокувати, надаючи їм проліферативні переваги. Тому вибір цитокінів у якості предмета дослідження

дисертаційної роботи, а також обраний їх спектр (TNF- α , TGF- β 1, IL-6, sIL-2R) слід визнати своєчасним кроком та актуальним науковим завданням.

Водночас дискусійною є низка питань, пов'язаних з обранням лікувальної тактики у хворих на ВКЛ, відсутні загальноприйняті критерії початку терапії, лікування первинно-резистентних форм, а також рецидиву хвороби. Базовими засобами лікування хворих на ВКЛ є аналоги пуринових нуклеозидів, інтерферон- α , а також спленектомія. Проте наразі не опрацьовані принципи прогнозування відповіді на протипухлинне лікування в кожному конкретному випадку. Виходячи з цього, дослідження цитокінового профілю у хворих на ВКЛ до початку і після закінчення лікування та його зв'язку з показниками виживання пацієнтів слід визнати безумовно обґрунтованим та актуальним підходом.

Для вирішення поставленої в роботі **мети** – вивчення особливостей перебігу ВКЛ у хворих різних вікових груп, дослідження факторів, що впливають на розвиток рецидиву хвороби та оптимізації режимів лікування хворих на ВКЛ з урахуванням індивідуалізації терапії, здобувач Н.В. Целеньо самостійно виконала наукові дослідження, проаналізувала й обґрунтувала одержані результати, сформулювала висновки й представила в дисертаційній роботі.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором вперше отримано нові наукові дані щодо особливостей перебігу ВКЛ у пацієнтів різних вікових груп, визначено несприятливі прогностичні чинники ризику розвитку рецидиву хвороби, проведено комплексний аналіз ефективності різних режимів лікування та визначено найефективніші з них з урахуванням віку, стадії хвороби, наявних ускладнень, відповіді на попередню терапію.

Практичне значення отриманих результатів полягає в додатковій можливості диференціальної діагностики ВКЛ з іншими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями, зокрема ВКЛ-В, лімфомою з клітнін маргінальної зони, а також з іншими захворюваннями, що перебігають з панцитопенією і спленомегалією. Запропоновано також двохетапний підхід до лікування ВКЛ: послідовне застосування ІФН- α та 2-CdA, розроблено покази до застосування спленектомії.

Отже, обрана тема та поставлені завдання дисертації є актуальними для сучасної гематології, а сама дисертаційна робота безпосередньо пов'язана з виконанням планових науково-дослідних робіт в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України».

Оцінка змісту дисертації. Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК. Вона складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чітко структурованих 4 розділів результатів власних досліджень, їх узагальнення, висновків та практичних рекомендацій. Дисертаційна робота ілюстрована 26 таблицями і 11 рисунками, а список літератури налічує 170 джерел, переважно англomовних.

В огляді літератури чітко й аргументовано розкрито сучасний стан проблеми на підставі найновіших даних у галузі вивчення біології ВКЛ, ролі питогенетичних, молекулярно-генетичних перебудов злоякісних клітин та можливої ролі цитокінів у розвитку цієї патології. Детально описані сучасні проблеми діагностики, диференціальної діагностики, а також вибору тактики лікування хворих на різних етапах перебігу хвороби, що свідчить про високу ерудицію дисертанта, вміння критично аналізувати наукову інформацію, вирізняючи суперечливі та не розв'язані й перспективні наукові проблеми.

Розділ "Загальна методика та основні методи дослідження" є підґрунтям для висновку щодо достатнього обсягу проведених досліджень та достовірності отриманих у дисертації результатів, оскільки в роботі використано значний комплекс клініко-гематологічних, морфологічних, інструментальних, цитохімічних, цитогенетичних, імуноферментних та статистичних методів. Кількість залучених хворих (115 осіб) є достатньою для виконання поставлених у роботі завдань. Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA та NCSS, що в достатній мірі обґрунтовує вірогідність отриманих результатів.

Власні дослідження автора викладено в 4 розділах. У розділі 3 представлені клініко-лабораторні характеристики хворих на ВКЛ, проаналізовано особливості перебігу хвороби у пацієнтів молодшого і старшого віку. Детально описані цитологічні, цитохімічні, імунофенотипові та цитогенетичні характеристики злоякісних клітин та їх діагностичне значення у хворих на ВКЛ. Підкреслено складність диференціальної діагностики ВКЛ, що було проілюстровано на прикладі конкретного клінічного випадку.

В розділі 4 проаналізовано ефективність різних режимів лікування хворих на ВКЛ за допомогою препаратів ІФН- α та 2-CdA, а також спленектомії в якості 1-ї лінії терапії та у випадках рецидиву хвороби. Проаналізовано ускладнення, які виникали у хворих під час проведення лікування 2-CdA та після спленектомії. Схарактеризовано 5- і 10-річне безрецидивне виживання і кумулятивне загальне виживання хворих на ВКЛ.

Обґрунтовано доцільність застосування двохетапної схеми лікування препаратами ІФН- α та 2-CdA у хворих на ВКЛ. Розроблено показання для її

проведення та показано високу її ефективність, що дозволяє уникнути розвитку тяжких ускладнень у процесі проведення хіміотерапії.

Розділ 5 присвячений вивченню значення цитокінів сироватки крові у перебігу ВКЛ. Проведено порівняння з контрольною групою практично здорових осіб за вмістом різних цитокінів (TNF- α , TGF- β 1, IL-6, sIL-2R) у хворих до і після проведення різних схем лікування. Досліджено залежність рівня різних цитокінів від віку, статі хворих, а також показників клінічного аналізу крові і клітинного складу кісткового мозку.

В розділі 6 статистично проаналізовано клініко-гематологічні показники, які впливають на безрецидивне виживання хворих на ВКЛ: доведено значущість віку, рівня лейкоцитів периферичної крові, клітинності кісткового мозку, а також значення окремих цитокінів для прогнозування виникнення рецидиву в пацієнтів з ВКЛ.

В розділі 7 проведено обговорення отриманих результатів дисертаційного дослідження, детально їх проаналізовано, зроблено узагальнення і на підставі цього проведено порівняння з відповідними даними сучасної наукової літератури.

Висновки й практичні рекомендації аргументовані, переконливі, чітко сформульовані та в цілому відповідають поставленим у роботі завданням.

Під час ознайомлення з дисертацією виявлено окремі стилістичні помилки, які не впливають на якість і результати роботи, про що вказано авторові. Разом з тим, варто було б на підставі одержаних власних практичних результатів дисертації вказати можливі напрями продовження дослідження за тематикою дисертації.

У ході рецензування роботи виникло кілька запитань, на які хотілося отримати відповіді:

1. Чи спонукають виявлені відмінності в прогностичних факторах та перебігу (зокрема, безрецидивному) у молодших хворих на ВКЛ до диференційованих лікувальних рекомендацій?

2. Чи може мати місце спленектомія у 2- (чи 3-)етапному підході до лікування ВКЛ?

3. Чи вбачається зв'язок між гіперекспресією IL-2 на поверхні волосистих клітин (CD25) та достовірним підвищенням вмісту розчиненого рецептора до IL-2 (sIL-2) в крові та його подальшим зниженням у процесі успішної терапії ВКЛ 2-CDA?

В цілому основні положення дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації є достатньо обґрунтованими та достовірними завдяки

використанню найновішої літератури, сучасних методів дослідження, значного обсягу клінічного матеріалу, з його адекватною статистичною обробкою. Основні наукові результати дисертації повністю викладені в 19 опублікованих працях, з них – 10 статей у фахових виданнях, та 9 – тези доповідей. Отримано патент України на корисну модель, видано два інформаційних листи і методичні рекомендації.

Висновок. Кандидатська дисертація Пеленю Наталії Володимирівни «Перебіг волосистоклітинної лейкемії в умовах патогенетично обґрунтованої терапії» є завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науковому рівні, яка відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 щодо кандидатських дисертацій, а сама здобувач Пеленю Н.В. 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.

