

Відгук
офіційного опонента
доктора медичних наук, професора
Самури Бориса Борисовича
професора кафедри внутрішніх хвороб №3
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету
на дисертаційну роботу Островського Владислава Леонідовича
на тему
«Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-
індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою
ішемічною хворобою серця»
яку представлено у спеціалізовану вчену раду при Полтавському
державному медичному університеті для захисту на здобуття ступеня
доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 Медицина

Ступінь актуальності теми дисертації.

Впровадження нових класів цитостатиків у протоколи лікування множинної мієломи привело до стрімкого зростання виживаності хворих на початку 21-го сторіччя. До оновлених схем терапії увійшли інгібітори протеасом, імуномодуляторні препарати та глюкокортикостероїди. Разом із збільшенням тривалості життя пацієнтів з множинною мієломою частіше почали реєструватися кардіотоксичні ефекти, які викликані застосуванням цитостатиків. Як наслідок, розвиток тяжких уражень серця може ініціювати відстрочення чергового курсу хіміотерапії, а інколи й повну зміну схеми лікування. В результаті вищеописаних змін знижується частота досягнення позитивної відповіді на лікування, що призводить до скорочення тривалості життя хворих. Таким чином, протягом останніх десятиліть постала проблема діагностики, лікування та профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів, а також дослідження механізмів їх розвитку.

Важливим аспектом ураження серця є збільшення кумулятивної дози цитостатиків у процесі лікування. Вона прямопропорційно впливає не тільки на ефективність лікування, але й на ризик розвитку кардіотоксичних ефектів. Серед цитостатиків найкраще вивченими в аспекті кардіотоксичної дози залишаються антрациклінові антибіотики, що наразі рідко застосовуються у лікуванні множинної мієломи. Визначення мінімальної кумулятивної дози сучасних хіміотерапевтичних засобів, яка викликає ураження серця все ще залишається відкритим питанням.

Слід підкреслити, що ураження серця може бути пов'язане власне з особливостями розвитку множинної мієломи. З іншого боку, обтяжений кардіологічний анамнез підвищує чутливість серцевої тканини до впливу як прогресії основного захворювання, так і його лікування.

Згідно з сучасними уявленнями, фундаментальними патогенетичними шляхами формування цитостатик-індукованих уражень серця є розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. Обидва процеси тісно пов'язані між собою і можуть посилювати один одного в динаміці хіміотерапії. Прояви ендотеліальної дисфункції залежать від вихідного стану ендотелію та рівня поточного синтезу оксиду азоту. Він, в свою чергу, корелює з вмістом L-аргініну та цитруліну в сироватці крові. Як наслідок, вивчення змін аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця під час проведення хіміотерапії є надзвичайно актуальним питанням, яке може сприяти розробці сучасних методів профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у пацієнтів відповідного профілю.

Саме дослідженню цього важливого питання й присвячена дисертаційна робота Островського В.Л. на тему «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця»

Зв'язок дисертаційного дослідження з науковими програмами, темами, планами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер: 0121U113862. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Оцінка наукового рівня дисертаційної роботи.

Дисертація Островського В. Л. виконана на високому науковому рівні. Дисертаційне дослідження є завершеною науковою роботою, у якій здобувач систематизував сучасні уявлення про розвиток ураження серця викликаного застосуванням хіміотерапевтичних засобів у хворих на множинну мієлому в залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця, підкреслив актуальні, ще не вирішені медичною спільнотою питання, на основі яких сформулював мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження. Здобувач провів клінічне дослідження, яке дозволило вивчити особливості патогенезу ураження серця, викликане застосуванням цитостатиків, його діагностики та розробити метод профілактики такого ураження у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця. Під час проведення дисертаційного дослідження здобувачем були використані сучасні методи обстеження та статистичної оцінки, які забезпечили виконання завдань дослідження та досягнення його мети.

Наукова новизна отриманих результатів та повнота викладу у опублікованих працях.

Отримала подальше вивчення частота розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на множинну мієлому у залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця. Показано, що хворі на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця мають більш виражене збільшення тягара шлуночкових екстрасистол на фоні прогресії множинної мієломи.

Вперше досліджено роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.

Вперше доведено, що у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця холтерівське моніторування ЕКГ є більш чутливим методом діагностики цитостатик-індукованої кардіотоксичності на фоні досягнення кумулятивної дози бортезомібу 20,8 мг/м² у порівнянні з стандартною ЕКГ, що дозволяє зареєструвати зростання тягаря шлуночкових екстрасистол як одного з ключових проявів цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Вперше обґрунтована доцільність включення до складу супровідної терапії комбінації L-аргінін/L-карнітин пацієнтам із множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця на фоні хіміотерапії, що зменшує вираженість цитостатик-індукованої кардіотоксичності за рахунок пригнічення оксидативного стресу та зменшення вираженості порушень аргінін/цитрулінового циклу.

Положення дисертації повністю відображені у публікаціях здобувача. За результатами дисертаційної роботи Островського В.Л. опубліковано 7 наукових праць, в тому числі 6 статей: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у виданні, яке індексуються у наукометричній базі Scopus, 1 тези у матеріалах конференції.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу гематологічних відділень: КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»; КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»; ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»; КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах: внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету; внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного

інституту Сумського державного університету; внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету; терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в наступних галузях медицини: гематології, онкології, кардіології, терапії, сімейній медицині.

Дослідження дало можливість оцінити частоту розвитку та ступінь вираженості ураження серця у хворих на множинну мієлому у залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця та накопичення кумулятивної дози хіміотерапії. Аргументовано застосування холтерівського моніторування ЕКГ із визначенням тягара шлуночкових екстрасистол як показника цитостатик-індукованої кардіотоксичності.

Включення комбінації L-аргінін/L-карнітин до складу супровідної терапії пацієнтів із множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця зменшує вираженість цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій, що дозволяє утримати необхідну інтенсивність дози хіміотерапії згідно протоколу ведення хворих з множинною мієломою.

Оцінка змісту та структури дисертаційної роботи.

Дисертація написана з використанням наукового стилю, українською мовою. Її структура відповідає чинним вимогам, робота викладена на 157 сторінках загального тексту і має такі складові: анотація українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи, 2 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, який містить 190 найменувань, з них – 26 кирилицею та 164 латиницею. Робота ілюстрована 13 таблицями, 2 рисунками, 1 клінічним випадком. Дисертація містить додатки.

Вступ містить відомості щодо актуальності теми дисертації, сформульованої мети та завдань дослідження, зв'язку дисертаційної роботи з

науково-дослідною роботою кафедри, наукової повизни, практичного значення, особистого внеску здобувача, даних щодо апробації результатів дослідження та кількості опублікованих за темою дисертації праць.

Розділ 1

Огляд літератури містить сучасні епідеміологічні дані стосовно розповсюдженості множинної мієломи та її положення в структурі онкогематологічної патології. Автором детально розкрито вплив основного захворювання на діяльність серцево-судинної системи та прогресування супутніх захворювань серця під дією множинної мієломи. Розглянуто вплив специфічного лікування на розвиток уражень серця з описом основних фенотипів кардіальної дисфункції. Розкриті базові патогенетичні механізми розвитку кардіотоксичних ефектів під час застосування хіміотерапії. Здобувачем описані сучасні превентивні стратегії, які використовуються у пацієнтів онкологічного профілю, які мають підвищений ризик розвитку кардіотоксичних реакцій. Автором підкреслена важливість ретельного моніторингу серцевих функцій під час проведення специфічного лікування. Дисертантом описані препарати з вираженим антиоксидантним ефектом та ті, які є донорами складових аргінін/цитрулінового циклу, що робить їх можливими варіантами для лікування та профілактики кардіотоксичних ефектів викликаних застосуванням специфічної хіміотерапії у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця.

Розділ 2

Розділ складається з характеристики груп обстежених хворих та дизайну дослідження. Автором детально описані інструментальні, біохімічні, та статистичні методи, які були використані під час виконання дисертаційної роботи, чітко визначені показники, які підлягали оцінці в ході роботи.

Розділ 3

Розділ описує зміни показників периферичної крові, електричної активності серця, показників аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного статусу як у пацієнтів з прогресією множинної мієломи

враховуючи наявність супутньої ішемічної хвороби серця, так і під час проведення специфічного лікування. Автором зафіксовані електрокардіографічні прояви кардіотоксичних ефектів протягом чотирьох курсів хіміотерапії.

Розділ 4

В даному розділі здобувач описує вплив додавання комбінації L-аргінін/L-карнітин до супровідної терапії хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця. Автором висвітлені зміни аргінін/цитрулінового циклу, прооксидантно-антиоксидантного статусу та пов'язану з ними позитивну динаміку тягаря шлуночкових екстрасистол, яка підтверджує ефективність застосованої комбінації.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів

В даному розділі дисертант проводить детальний аналіз отриманих результатів та співставляє їх зі світовими даними висвітлюючи актуальність та значення описаної проблеми в сучасному науковому та практичному полі.

Відповідно до отриманих результатів автором було сформульовано 7 висновків, що відповідають завданням дослідження. Одночасно, сформовані практичні рекомендації, які мають прикладне значення в клініці.

Список використаних літературних джерел оформлений згідно з актуальними вимогами.

У додатках міститься інформація щодо впровадження результатів дисертаційної роботи в навчальний та лікувальний процес.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертаційної роботи.

Одержані в ході дисертаційного дослідження результати мають практичне значення, їх доцільно застосовувати під час ведення хворих з множинною мієломою у гематологічних та кардіологічних відділеннях.

Зауваження щодо змісту та оформлення, запитання до здобувача в рамках наукової дискусії.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної

роботи немає. Проте, слід відзначити деякі недоліки:

1. В тексті роботи зустрічаються орфографічні помилки.
2. З метою додаткової клінічної оцінки хворих на множинну мієлому було б доцільно оцінити показники якості життя в динаміці лікування.

Описані вище зауваження не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Прошу здобувача надати відповіді на наступні запитання:

1. Який механізм впливу комплексу L-аргінін/L-карнітин на складові системи антиоксидантного захисту?
2. Які віддалені наслідки зафіксованих Вами кардіотоксичних реакцій ви можете прогнозувати у даної категорії пацієнтів?
3. Чим обумовлений нефропротективний ефект комбінації L-аргінін/L-карнітин і який це має вплив на стан серцево-судинної системи?
4. Чому саме перед п'ятим курсом хіміотерапії проводилась оцінка стану пацієнтів? Чи застосовувався L-аргінін/L-карнітин під час наступних курсів хіміотерапії?

Висновок про відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам

Дисертація Островського Владислава Леонідовича на тему: «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Скрипника Ігоря Миколайовича є завершеною, самостійною науковою працею, у якій за допомогою сучасних методів дослідження та статистичного аналізу отримані нові дані, що вирішують актуальну наукову задачу – підвищують ефективність профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, оптимізації діагностики та розробки її сучасної фармакологічної корекції.

Дисертація оформлена згідно до сучасних вимог та засвідчує особистий

внесок здобувача.

Беручи до уваги актуальність теми, досягнення мети та вирішення поставлених завдань дослідження, коректний підбір методів дослідження та статистичного аналізу, практичну орієнтованість сформульованих висновків дисертаційна робота Островського Владислава Леонідовича на тему «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця» відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р. №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, та вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р., а дисертант заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з спеціальністю 222 Медицина у галузі знань 22 Охорона здоров'я.

Офіційний опонент
професор кафедри
внутрішніх хвороб №3
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

д. мед. н., професор



Власноручний підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
ділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
« 06 2025 р. Підпис _____

Б.Б. Самура