

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Полтавського державного медичного університету
Казакова Юрія Михайловича
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»,
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність теми.

Впровадження в клінічну практику нових, дієвих хіміотерапевтичних засобів дозволили досягти значних успіхів у лікуванні онкологічних захворювань протягом останніх десятиліть. Лікування онкогематологічних захворювань, в тому числі й множинної мієломи, не є виключенням. Проте, застосування сучасних схем хіміотерапії, не тільки покращує показники виживаності та прогноз у даної категорії пацієнтів, але й несе в собі нові виклики у вигляді збільшення частоти реєстрації уражень внутрішніх органів. Розвиток кардіотоксичних реакцій та тлі застосування хіміотерапевтичних агентів є одним з найбільш актуальних ускладнень у наш час. З іншого боку, розвиток вищеописаних уражень може бути потенційований як особливостями патогенезу множинної мієломи, так і наявністю супутніх захворювань кардіо-васкулярної системи, в тому числі й ішемічної хвороби серця. Серед препаратів, які є базисними у більшості сучасних схем лікування множинної мієломи найбільш вираженим профілем кардіотоксичності володіють інгібітори протеасом. Дана група лікарських засобів може викликати широкий спектр кардіотоксичних реакцій, від розвитку серцевої недостатності до порушень ритму та провідності. Ключовими механізмами розвитку ураження серця в даному випадку виступають: розвиток оксидативного стресу та виснаження системи оксиду азоту, що є наслідком порушень аргінін/цитрулінового циклу.

Таким чином, формується категорія хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця, яка є надзвичайно вразливою до впливу програмної хіміотерапії в аспекті ураження серця, що в свою чергу може зводити нанівець переваги сучасних хіміотерапевтичних засобів. Своєчасна діагностика та лікування цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів постає як важлива проблема під час ведення пацієнтів відповідного профілю. Проте, питання профілактики уражень серця, зважаючи на патогенетичні механізми їх розвитку, у хворих з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця все ще залишається відкритим.

Саме вивченню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Островського В.Л., метою якої було підвищити 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.

Зв'язок наукового 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Островського В.Л. має високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій за рахунок правильно розробленого дизайну дослідження, раціонально підібраних методів обстеження та адекватно проведеної математико-статистичної обробки

отриманих наукових результатів, що чітко відповідають поставленим завданням та меті роботи.

У дослідженні взяло участь 59 хворих на множинну мієлому, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» у період з 2020 по 2024 роки. У 39 хворих була зареєстрована супутня ішемічна хвороба серця. У роботі були проаналізовані прояви та роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу, аргінін/цитрулінового циклу у формуванні ураження серця у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця під час проведення хіміотерапії. Здобувачем обґрунтовано застосування комбінації L- аргінін/L-карнітин у профілактиці цитостатик-індукованої кардіотоксичності та тлі зростання кумулятивної дози цитостатиків. Отримані в процесі дослідження дані систематизовані, проаналізовані, оброблені та описані. Результати роботи лягли в основу висновків та практичних рекомендацій.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими та достовірними. Дисертаційна робота виконана відповідно до сучасних вимог до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі 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 тягаря шлуночкових екстрасистол на фоні прогресії множинної мієломи.

У дисертаційному дослідженні вперше досліджено роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.

У дисертаційній роботі 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.

Автором 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.

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 моніторингу ЕКГ із визначенням тягаря 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.

Впровадження результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків та рекомендацій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи 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 екстренної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Відповідно до результатів дослідження Островського В.Л. опубліковано 7 наукових праць, в тому числі 6 статей: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus, 1 тези у матеріалах конференції.

Оцінка побудови та змісту дисертації.

Дисертаційна робота написана з дотриманням наукового стилю української мови, сформована відповідно до актуальних вимог, має об'єм 157 сторінок друкованого тексту. Структурно дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 190 наукових публікацій, з них 26 кирилицею та 164 латиницею. Робота ілюстрована 13 таблицями, 2 рисунками, 1 клінічним випадком. Дисертація містить додатки.

У вступі розкрито актуальність теми з визначенням мети, завдань та методів дослідження. Зазначений зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідними роботами, наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, впровадження результатів

дослідження, дані щодо апробації результатів дисертації та кількість публікацій за темою дисертації.

РОЗДІЛ 1 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У даному розділі висвітлені сучасні погляди на ураження серця у пацієнтів з множинною мієломою з урахуванням впливу супутньої ішемічної хвороби серця. Також показані провідні патогенетичні механізми, які формують цитостатик-індуковані кардіотоксичні ефекти, відповідно до класів препаратів, які використовуються для лікування множинної мієломи. Описані сучасні принципи профілактики уражень серця під дією кумулятивної дози хіміотерапевтичних засобів. Дисертантом відмічені актуальні, проте, на даний час ще не вирішені питання у науковому полі тематики дисертаційної роботи, що підкреслює доцільність проведення дослідження.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В даному розділі автор детально описує критерії включення та виключення хворих в дослідження, його дизайн та вичерпно викладає методики виконання біохімічних, інструментальних та математико-статистичних досліджень, котрі були використані в дисертаційній роботі.

РОЗДІЛ 3

Третій розділ присвячений опису патологічних змін значень загального та біохімічного аналізів крові, даних електрокардіографії (в тому числі й холтерівського моніторингу), змін прооксидантно-антиоксидантного балансу та аргінін/цитрулінового циклу у хворих на множинну мієлому з урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця під час проведення хіміотерапії. Автором показано, що проведення хіміотерапії у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця супроводжувалось більш вираженими патологічними змінами, які були зареєстровані за допомогою стандартної електрокардіографії та холтерівського моніторингу електрокардіограми та асоціювались з порушеннями прооксидантно-антиоксиданного статусу та аргінін/цитрулінового циклу порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань кардіо-васкулярної системи.

РОЗДІЛ 4

В четвертому розділі описаний вплив комбінації L-аргінін/L-карнітин на показники клінічного, біохімічного аналізів крові, показники електрокардіографії, зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця під час проведення хіміотерапії. Зважаючи на отримані результати дисертантом була обґрунтована доцільність використання комбінації L-аргінін/L-карнітин у пацієнтів відповідної категорії в якості профілактики цитостатик-індукованого ураження серця на тлі застосування програмної хіміотерапії.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В даному розділі автор співставив отримані в ході дослідження результати з світовими даними, визначаючи їх актуальність в парадигмі сучасного бачення проблематики цитостатик-індукованого ураження серця у пацієнтів онкологічного профілю.

Сформовані здобувачем висновки та практичні рекомендації повністю ґрунтуються на отриманих в ході дослідження результатах, відповідають меті та завданням дослідження. Результати дослідження мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Список літератури сформований відповідно до актуальних вимог оформлення бібліографічних даних.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності та текстових запозичень.

Дисертаційна робота виконана з дотриманням всіх вимог, основних положень та норм з питань етики, згідно з сучасними світовими та вітчизняними документами, що регламентують медичні дослідження у повнолітніх пацієнтів.

Оригінальність тексту не викликає сумнівів, порушень принципів академічної доброчесності не виявлено.

Рівень виконання поставленого наукового завдання,

оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

У представленому на рецензію дослідженні здобувач демонструє високий рівень виконання наукового завдання та володіння науковою методологією. Встановлена мета дослідження повністю відповідає змісту викладеного матеріалу в дисертації. Поставлені у роботі задачі виконані повною мірою, мають чіткі висновки, зроблені на основі глибокого аналізу отриманих результатів. Методологія виконання дисертаційної роботи обрана правильно з урахуванням можливого впливу додаткових факторів. Дизайн дослідження, контингент пацієнтів, спектр лабораторних досліджень є оптимальними для досягнення наукової мети. Методи описової та порівняльної статистики обрані відповідно до поставлених завдань, та забезпечили ґрунтовність отриманих результатів. Проведений повноцінний аналіз та узагальнення отриманих даних, формулювання та лаконічність висновків, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Островського В.Л. компетенціями, необхідними для доктора філософії.

Зауваження:

Принципових зауважень щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи немає. Разом з загальною позитивною оцінкою даної роботи слід відзначити наступні зауваження, які не зменшують ні наукову новизну, ні практичну значимість дисертаційного дослідження:

1. З метою більш детальної оцінки показників холтерівського моніторування та стандартної ЕКГ доцільно було б проаналізувати особливості локалізації шлуночкових екстрасистол та її можливий зв'язок з наявністю супутньої ішемічної хвороби серця.

2. З метою оптимізації викладення матеріалу частину результатів, які були презентовані в таблицях, можна було б подати за допомогою графіків та діаграм.

3. Доцільно було б в клінічній дисертаційній роботі навести не один, а ряд клінічних прикладів, що могло б значно покращити якість та наочність представленого матеріалу.

4. В процесі виконання наукової роботи було би доцільним надати оцінку стану обстежених і пролікованих хворих на протязі деякого періоду часу в катамнезі.

Запитання до здобувача в рамках наукової дискусії:

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як зростання вмісту кальцію в сироватці крові хворих з прогресією множинної мієломи та супутньою ішемічною хворобою серця може впливати на формування цитостатик-індукованої кардіотоксичності протягом специфічного лікування?

2. Як можна пояснити зростання вмісту цитруліну в сироватці крові хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні прогресії множинної мієломи?

3. Яка була кумулятивна доза бортезомібу та чому ви зупинились саме на цій кумулятивній дозі?

Висновок щодо відповідності дисертаційної роботи вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії».

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 заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Скрипника Ігоря Миколайовича є завершеною, самостійною роботою, яка за рахунок поєднання сучасних методів дослідження та адекватної статистичної обробки отриманих результатів демонструє нові, обґрунтовані наукові дані та без сумнівів має вагоме теоретичне та практичне значення для прикладної медичної науки, відповідає на конкретне наукове питання – підвищує 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.

Беручи до уваги актуальність тематики дисертаційної роботи, успішну реалізацію поставлених завдань та досягнення мети дослідження, використання сучасних методів обстеження, адекватно розроблений дизайн дослідження та вагоме прикладне значення отриманих результатів для новітньої медичної науки дисертаційна робота відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 р. № 40 та Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», які встановлені для дисертацій на присудження наукового ступеня доктора філософії, а здобувач має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

д.мед.н., професор,

завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини

Юрій КАЗАКОВ