

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора

КОЛЕСНИКОВОЇ ОЛЕНИ ВАДИМІВНИ

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», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду при Полтавському державному медичному університеті з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність обраної теми.

Множинна мієлома – одна з найбільш поширених онкопатологій у світі, а в структурі злоякісних захворювань системи кровотворення вона поступається лише лімфомам та гострим лейкозам. Незважаючи на прогресивне зростання захворюваності, слід відмітити значні успіхи в лікуванні множинної мієломи, які пов'язані з впровадженням в клінічну практику нових хіміотерапевтичних препаратів, а саме: інгібіторів протеасом та імуномодуляторних засобів. Зважаючи на це, показники виживаності хворих значно зросли протягом останніх десятиліть. Однак і частота уражень внутрішніх органів, які спричинені застосуванням цитостатиків, теж збільшилась. Враховуючи середній вік пацієнтів з множинною мієломою, наявність супутніх захворювань є додатковим обтяжуючим фактором, який підвищує ймовірність розвитку токсичних реакцій. Важливо, що розвиток цитостатик-індукованих уражень внутрішніх органів може ініціювати зміну режиму введення програмної хіміотерапії, що призводить до зниження її ефективності і, як наслідок, погіршує прогноз пацієнтів.

Особливе місце в структурі токсичних ефектів, які виникають на тлі застосування стандартних схем лікування множинної мієломи, займає розвиток уражень серцево-судинної системи. Розвиток кардіотоксичних реакцій під час застосування цитостатиків насамперед пов'язаний з механізмом дії протипухлинних засобів та високою метаболічною активністю серця. Проте, особливості патогенезу множинної мієломи можуть потенціювати дане

ураження за рахунок розвитку амілоїдозу серця, підвищення в'язкості крові та розвитку метапластичної анемії. В доповнення до вищезазначеного наявність кардіологічних факторів ризику у хворих на множинну мієлому, таких як ожиріння, куріння та супутні захворювання серцево-судинної системи, в тому числі й ішемічна хвороба серця, значно підвищують вірогідність формування кардіотоксичних реакцій на тлі застосування хіміотерапевтичних засобів.

Основними проявами ураження серця під час програмної хіміотерапії є розвиток серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, судинних токсичних реакцій, міокардиту, порушень провідності та ритму серця. Вчасна діагностика даних порушень та тісна взаємодія з кардіологічною службою під час лікування є запорукою успіху у веденні таких пацієнтів. Дослідження ключових патогенетичних механізмів цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії потребує подальшого вивчення, що може посприяти розробці дієвих методів їх профілактики.

У дисертаційній роботі Островського В.Л. досліджені особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця. Ґрунтуючись на отриманих результатах, здобувачем розроблений метод профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних ефектів у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця.

З огляду на вищевказані положення, дисертаційна робота є актуальною та відповідає сучасним тенденціям медичної науки: вирішує важливі клінічні завдання сучасної клініки внутрішньої медицини і гематології такі, як діагностика та профілактика цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця.

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

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.

Аналіз наукового рівня дисертації та публікацій здобувача.

Дисертація Островського В.Л. має високий науковий рівень та є завершеною науковою працею, в якій здобувач провів аналіз проблеми цитостатик-індукованої кардіотоксичності через призму актуальних публікацій вітчизняних та іноземних авторів, звернувши увагу на невирішені питання, враховуючи які, було сформульовано мету та завдання, предмет та об'єкт дослідження. Дисертантом проведено клінічне дослідження, на підставі якого був розроблений метод профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності. Використані актуальні, коректно підібрані біохімічні та інструментальні методи дослідження, проведений належний математико-статистичний аналіз, все вищеперераховане надало можливість вирішити поставлені завдання та досягти мети дослідження.

Відповідно до результатів дослідження 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.

Наукова новизна представлених здобувачем результатів досліджень.

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.

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 $20,8 \text{ мг/м}^2$ 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.

Все вищезгадане було повністю презентовано у наукових публікаціях здобувача. Всі опубліковані роботи за результатами дослідження є актуальними науковими працями, які виконані на високому професійному рівні та опубліковані у відповідних наукових фахових виданнях України та у виданнях, які індексуються у наукометричній базі Scopus.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дослідження. Їх достовірність підтверджується результатами дослідження.

Протягом клінічного дослідження здобувачем було обстежено 59 хворих з прогресією множинної мієломи, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з 2021 по 2024 роки. У 39 хворих була виявлена супутня ішемічна хвороба серця. Пацієнтів обстежували двічі: перед початком стандартної хіміотерапії та перед п'ятим курсом хіміотерапії. Були застосовані сучасні, інформативні лабораторні та інструментальні методи обстежень. Проведена адекватна обробка

отриманих результатів за допомогою належним чином підібраних методів математико-статистичного аналізу, які широко застосовуються в медико-біологічних дослідженнях. За результатами проведених досліджень здобувачем були зафіксовані особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу, аргінін/цитрулінового циклу, змін біоелектричної активності міокарда, показників гемограми та біохімічних тестів у пацієнтів з прогресією множинної мієломи з урахуванням наявності супутньої ішемічної хвороби серця в динаміці хіміотерапії.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння автором методологією наукової діяльності.

Під час проведення дисертаційного дослідження було повністю реалізовано як мету, так і поставлені завдання. Формулювання ключових положень роботи демонструє опанування здобувачем методологією наукових досліджень і навичками статистичної обробки даних.

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

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 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.

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».

Оцінка структури, змісту та завершеності дисертації.

Дисертація викладена на 157 сторінках загального тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку 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.

У вступі відображена актуальність теми з постановкою мети, визначені завдання і методи дослідження, вказаний зв'язок дисертації з науково-дослідною роботою кафедри, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій за темою дисертації.

Перший розділ (огляд літератури) містить три підрозділи. У першому підрозділі наведений огляд сучасних іноземних та вітчизняних публікацій щодо актуальних поглядів на патогенетичні механізми розвитку уражень серця у хворих на множинну мієлому з урахуванням впливу програмної хіміотерапії та супутньої ішемічної хвороби серця. Проведено аналіз наукових публікацій останніх років щодо показників захворюваності на множинну мієлому в світі та

їх динаміки протягом останніх десятиліть. Розкрито основні групи факторів, які викликають ураження серця у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця. Також описано вплив множинної мієломи на прогресування ішемічної хвороби серця.

У другому підрозділі дисертантом наведені особливості формування уражень серця на фоні множинної мієломи з супутньою ішемічною хворобою серця та їх роль у потенціюванні цитостатик-індукованої кардіотоксичності. Здобувачем детально описані основні типи кардіотоксичних ефектів, які виникають на тлі застосування програмної хіміотерапії. Дисертантом ретельно викладені ключові патогенетичні механізми цитостатик-індукованого ураження серця у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця. Наведені специфічні типи кардіотоксичних реакцій, які притаманні хіміотерапевтичним препаратам, які застосовуються для лікування множинної мієломи.

Третій підрозділ описує сучасні принципи профілактики уражень серця у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні програмної хіміотерапії. Описано актуальний алгоритм моніторингу функцій серцево-судинної системи протягом найбільш вразливих для неї етапів лікування множинної мієломи. Особливу увагу приділено препаратам, які мають виражені антиоксидантні властивості та впливають на аргінін/цитруліновий цикл, що дозволяє розглядати їх, як потенційні засоби профілактики цитостатик-індукованого ураження серця у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.

Другий розділ «Матеріали і методи» складається з чотирьох підрозділів, у яких викладено опис матеріалів та методів дослідження, в тому числі його дизайн, критерії включення та виключення пацієнтів, наведена загальна характеристика клінічних груп обстежених хворих на множинну мієлому в залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця та призначених лікувальних комплексів. Представлені інструментальні та біохімічні методи обстеження, а також методи математико-статистичного аналізу.

У третьому розділі дисертантом описані основні патологічні зміни показників гемограми, біохімічних тестів, біоелектричної активності міокарда, а також зміни аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на множинну мієлому з урахуванням супутньої ішемічної хвороби серця в динаміці хіміотерапії. За результатами дослідження встановлено, що проведення хіміотерапії супроводжувалось подовженням корегованого інтервалу QT, а у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця – зростанням загальної кількості надшлуночкових екстрасистол та тягаря шлуночкових екстрасистол. Описані вище зміни у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця асоціювались з порушеннями прооксидантно-антиоксидантного статусу у вигляді зниження активності каталази, в поєднанні порушеннями аргінін/цитрулінового циклу, які виражались у підвищенні вмісту цитруліну в сироватці крові, порівняно з хворими на множинну мієлому без супутніх захворювань серцево-судинної системи.

У четвертому розділі здобувачем описані основні патологічні зміни показників гемограми, біохімічних тестів, біоелектричної активності міокарда, аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці хіміотерапії на тлі додавання до супровідної терапії комбінації L- аргінін/L-карнітин. У даному розділі автором на підставі результатів клінічного дослідження обґрунтована ефективність застосування комбінації L- аргінін/L-карнітин з метою профілактики цитостатик-індукованих кардіотоксичних реакцій у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатиків.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів висвітлює актуальність проблеми та співставлення результатів особистих досліджень з результатами досліджень інших авторів.

За результатами проведеного дослідження здобувачем сформульовано 7 висновків, які відповідають меті та завданням дослідження та повною мірою відображають основні результати дослідження. Представлені практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та можуть бути застосовані в практичній діяльності.

Список літератури оформлений згідно сучасних бібліографічних вимог.

В додатках міститься інформація щодо впровадження результатів дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації

Результати дослідження мають прикладне значення та можуть бути використані у клінічній практиці під час ведення хворих з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця, у процесі надання медичної допомоги у гематологічних та кардіологічних відділеннях.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження слід відзначити деякі зауваження, які суттєво не позначаються на позитивній оцінці даної роботи:

1. В тексті рукопису дисертаційної роботи знайдено деякі орфографічні помилки.

2. Для більш повної оцінки ефективності застосування комбінації L- аргінін/L-карнітин у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця доцільно було б додатково проаналізувати динаміку клінічних проявів цитостатик-індукованої кардіотоксичності протягом проведення хіміотерапії.

Для наукової дискусії прошу здобувача відповісти на наступні запитання:

1. Як можна пояснити зв'язок між вмістом цитруліну в сироватці крові та зростанням тягаря шлуночкових екстрасистол у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця?

2. Чому, на Вашу думку, у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця проведення хіміотерапії асоціювалось зі зниженням активності каталази?

3. Як Ви вважаєте чи впливало додавання саме L-карнітину на показники аргінін/цитрулінового циклу, чи його зміни обумовлені лише впливом додавання L-аргініну?

Висновок про відповідність дисертації 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», що представлена до захисту у спеціалізованій вченій раді при Полтавському державному медичному університеті з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є завершеною, самостійною роботою, в якій отримані нові важливі дані, що мають значне теоретичне та практичне значення. Дана робота вирішує актуальну наукову задачу – 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 схеми сучасної фармакологічної корекції.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 222 Медицина у галузі знань 22 Охорона здоров'я.

За актуальністю, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень і висновків, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Островського В.Л. у повній мірі відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету

Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент

Заступник директора з наукової роботи
Державної установи
«Національний інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
керівник відділу вивчення процесів
старіння і профілактики
метаболічно-асоційованих захворювань,
доктор медичних наук, професор

О.В. Колеснікова