

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента,

доцента закладу вищої освіти

кафедри внутрішньої медицини №1

Полтавського державного медичного університету

Шевченко Тетяни Іванівни

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 (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність теми дисертаційної роботи.

У світлі сучасного підходу до ведення хворих з онкологічними захворюваннями проблематика дисфункції міокарда, під впливом застосування антинеопластичних препаратів наразі набуває вершини свого розвитку. Основною причиною такої уваги до цього питання є збільшення числа пацієнтів, які виживають після встановлення діагнозу злоякісного новоутворення, а отже і частка хворих, у яких виникли вторинні ураження серця, теж зростає. Сучасна ера лікування множинної мієломи розпочалась із застосування принципово нових класів хіміотерапевтичних агентів, таких як імуномодулятори, інгібітори протеасом та препаратів біологічної терапії. Одночасно, зростає і частота реєстрації міокардіальної дисфункції та тлі їх застосування. Таким чином, описані вище високоефективні препарати перевели множинну мієлому в групу хвороб, які мають хронічний перебіг, а зважаючи на те, що середній вік пацієнта з множинною мієломою складає близько 70 років, наявність супутніх захворювань серцево-судинної системи може погіршувати прогноз, особливо за умови одночасного застосування хіміотерапевтичних засобів. Важливими патофізіологічними механізмами ураження серця під дією

препаратів, які використовуються для лікування множинної мієломи, є оксидативний стрес та зниження концентрації оксиду азоту. Слід зазначити, що дані механізми пов'язані між собою. Накопичення активних форм кисню призводить до руйнування зв'язків між ферментом ендотеліальною синтазою оксиду азоту та її субстратом L-аргініном, що в свою чергу викликає порушення синтезу оксиду азоту та формування активних форм нітрогену, що ще більше поглиблюють порушення окисно-відновної рівноваги у бік оксидації.

Сучасна наукова думка щодо ведення пацієнтів даної категорії формується навколо визначення факторів ризику пошкодження міокарда перед початком лікування множинної мієломи, моніторингу серцевих функцій під час проведення терапії та вчасної діагностики та корекції спричинених цитостатиками уражень серця. Проте специфічні підходи у лікуванні кардіотоксичних ефектів хіміотерапії на даний час ще недостатньо висвітлені. Подальше поглиблене вивчення патогенетичних механізмів ураження серця під дією цитостатиків в майбутньому дозволить розробити як сучасні методи корекції даних порушень, так і ефективні схеми профілактики.

Саме вивченню цієї критично важливої проблеми присвячена дисертація Островського Владислава Леонідовича на тему: «Особливості патогенезу, діагностики та профілактики цитостатик-індукованої кардіотоксичності у хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця». Дане дослідження та отримані результати відіграють суттєву роль у роботі мультидисциплінарної команди фахівців різних профілів: гематологів, кардіологів, терапевтів та сімейних лікарів, що сумісними зусиллями проводять лікування пацієнтів з множинною мієломою та коморбідною патологією. Наявність супутньої ішемічної хвороби серця у пацієнтів даної категорії потенціює ураження серця на тлі проведення хіміотерапії.

Таким чином, вчасна діагностика, адекватне лікування та профілактика пов'язаних з хіміотерапією кардіотоксичних ефектів, дозволить уникнути зміни схеми програмної хіміотерапії, а отже і – зниження її ефективності, що позитивно позначиться на прогнозі для життя пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

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.

Автором було обстежено 59 хворих на множинну мієлому, що лікувались у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» у період з 2020 по 2024 роки. Пацієнти були включені у дослідження відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи. Здобувач використав актуальні, ефективні методи дослідження, які дозволили зафіксувати прояви ураження серця під час застосування хіміотерапії на фоні прогресії множинної мієломи враховуючи наявність супутньої ішемічної хвороби серця. Автор проаналізував вплив змін прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на прояви ураження серця та фоні накопичення дози хіміотерапевтичних засобів.

Оптимальна кількість включених у обстеження хворих, використання сучасних методів обстеження разом із адекватними підходами до статистичного аналізу підтверджують достовірність отриманих в дисертаційній роботі результатів, сформульованих висновків та практичних рекомендацій, що підкреслює завершеність даної наукової праці та її високий науковий рівень.

Наукова новизна. У дисертації отримала подальший імпульс до вивчення проблема поширеності 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 суттєве збільшення тягара шлуночкових екстрасистол на фоні прогресії множинної мієломи.

У дисертаційній роботі 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 дисертаційному дослідженні проведений глибокий аналіз значення 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.

Здобувачем 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 результатів дисертаційної роботи. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в наступних галузях медицини: кардіології, гематології, терапії, сімейній медицині.

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

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

Аналіз змісту та структури дисертації

Дисертаційна робота має такі складові елементи: анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних літературних джерел, додатки.

У **вступі** представлена актуальність проблеми, навколо якої сформована мета та завдання дослідження, висвітлена наукова новизна, практичне значення одержаних результатів, вказаний особистий внесок здобувача, апробація результатів роботи та повнота викладення результатів дослідження у вигляді наукових публікацій.

Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Даний розділ складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі детально описані статистичні дані, а також положення множинної мієломи в структурі онкологічних хвороб на сьогоднішній день. Наведені аналітичні факти щодо можливих варіантів ураження серця на тлі прогресії множинної мієломи. Описані найбільш поширені патологічні стани та клінічні синдроми пов'язані з розвитком множинної мієломи, які призводять до порушення функції міокарда. Автором підкреслений вплив множинної мієломи на прогресування ішемічної хвороби серця. У другому підрозділі дисертантом було розкрито важливість дотримання запланованої дози хіміотерапії у пацієнтів з множинною мієломою і як розвиток уражень серця під дією хіміотерапевтичних засобів впливає на ефективність лікування в цілому. Детально описані основні можливі цитостатик-індуковані кардіотоксичні ефекти та їх механізми розвитку. Особливу увагу приділено розвитку оксидативного стресу, порушенням у системі антиоксидантного захисту та змінам аргінін/цитрулінового циклу. В

даному розділі докладно наведені специфічні для засобів, які застосовуються у схемах лікування множинної мієломи, кардіотоксичні ефекти з повним описом патогенетичних механізмів їх розвитку. У третьому підрозділі представлені сучасні принципи кардіологічної підтримки хворих на множинну мієлому під час проведення програмної хіміотерапії. Особливу увагу приділено ключовим точкам у динаміці лікування, які потребують більш ретельного моніторингу зважаючи на підвищений ризик виникнення уражень серця. Автором детально розкрито значення додавання до супровідної терапії L-аргініну/L-карнітину та його вплив на основні патогенетичні ланки ураження серця під час проведення системної хіміотерапії.

Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Даний розділ складається з чотирьох підрозділів, в яких висвітлені характеристика груп хворих сумісно з критеріями включення/виключення з дослідження, описані загальноклінічні, інструментальні та біохімічні методи обстеження. Викладені методи статистичного аналізу отриманих даних.

Розділ 3. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. Даний розділ складається з чотирьох підрозділів, у яких вичерпно описані зміни показників загальноклінічних аналізів крові, стандартної електрокардіографії та холтерівського моніторингу електрокардіограми у хворих на множинну мієлому враховуючи наявність супутньої ішемічної хвороби серця в динаміці хіміотерапії. Дисертантом зафіксовані зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу, викликані прогресією множинної мієломи та накопиченням сумарної дози хіміотерапевтичних засобів. Автором зафіксовано зростання тривалості корегованого інтервалу QT незалежно від наявності ішемічної хвороби серця, а також збільшення кількості надшлуночкових екстрасистол та тягаря шлуночкових екстрасистол у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця на фоні проведення хіміотерапії.

Розділ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ L- АРГІНІН/L-КАРНІТИН У ПРОФІЛАКТИЦІ ЦИТОСТАТИК-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ФОНІ НАКОПИЧЕННЯ КУМУЛЯТИВНОЇ ДОЗИ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. Даний розділ складається з чотирьох підрозділів, де викладені особливості впливу комбінації L- аргінін/L-карнітин на показники загальноклінічних аналізів крові, даних електрокардіографії, в тому числі й холтерівського моніторингу електрокардіограми, а також на показники прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця. Було продемонстровано, що застосування комбінації L- аргінін/L-карнітин знижувало тягар шлуночкових екстрасистол та запобігало подовженню корегованого інтервалу QT, що супроводжувалось позитивною динамікою показників прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу. Таким чином, автором було обґрунтовано застосування комбінації L-аргінін/L-карнітин у якості профілактики ураження серця на фоні застосування хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з супутньою ішемічною хворобою серця.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

В даному розділі дисертант проаналізував отримані результати з визначенням основних проявів та провідних патогенетичних механізмів формування ураження серця під час проведення хіміотерапії. Автор зіставив одержані результати дослідження з актуальними даними інших як вітчизняних, так і іноземних дослідників, обґрунтував доцільність призначення комбінації L- аргінін/L-карнітин у пацієнтів з множинною мієломою та супутньою ішемічною хворобою серця у якості профілактики кардіотоксичних ефектів, які викликані програмною хіміотерапією.

Висновки сформовані вичерпно і точно відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації чіткі та інформативні. Список використаних джерел оформлений належним чином, а саме з урахуванням

Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» за Ванкуверським стилем, віднесеним до рекомендованого переліку стилів з розміщенням у структурі рукопису дисертації відповідно «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року. Дисертаційна робота проілюстрована 13 таблицями, 2 рисунками, 1 клінічним випадком.

Повнота викладення результатів дисертації у наукових публікаціях здобувача.

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 індексоване у наукометричній базі Scopus, 1 тези у матеріалах конференції.

Дисертація написана українською мовою з дотриманням вимог наукового стилю.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації:

1. В тексті дисертаційної роботи виявлені деякі орфографічні помилки та стилістичні неточності.

2. Для оптимізації сприйняття динаміки змін біохімічних тестів (показників аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного статусу) було б доцільно їх візуалізувати за допомогою графіків, а не лише таблиць.

Описані вище зауваження не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. Принципових зауважень до дисертації немає.

Долучаючись до наукової дискусії пропоную дисертанту відповісти на наступні запитання:

1. Який із чинників, на Вашу думку, мав найбільший вплив на показники прооксидантно-антиоксидантного статусу: прогресія множинної мієломи чи проведення системної хіміотерапії?

2. Як Ви можете пояснити відсутність суттєвого подовження корегованого інтервалу QT у пацієнтів, які додатково до супровідної терапії отримували комбінацію L-аргінін/L-карнітин?

3. Чому у якості показника ураження серця під час проведення хіміотерапії Ви обрали саме тягар шлуночкових екстрасистол, а не загальну кількість шлуночкових екстрасистол за визначений період холтерівського моніторування електрокардіограми?

Висновок

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», 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 (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина є завершеним, самостійним дослідженням, в результаті якого автором отримані та обґрунтовані нові наукові дані, які мають прикладне значення як для клінічної, так і для практичної медицини та вирішують важливу 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.

На основі проведеного рецензування підтверджую, що дисертаційна робота Островського Владислава Леонідовича за актуальністю, підбором методів обстеження, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, аргументованістю сформульованих висновків та практичних рекомендацій відповідає положенням 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 Вимогам до оформлення дисертації затверджений наказом Міністерства освіти і науки України 12.01.2017 р. №, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина.

кандидат медичних наук,

доцент

Тетяна ШЕВЧЕНКО