

## Отзыв

**официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Кириченко Юлии Юрьевны на тему «Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни**

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Кардиоонкология, кардиоваскулотоксичность полихимиотерапии являются одними из наиболее актуальных и важных проблем современной медицины, имеющими как научную, так и практическую значимость.

Эффективные сочетания химиотерапевтических препаратов группы фторпиримидинов и препаратов платины у пациентов с раком желудка значительно продлевают время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость. Однако, у части больных применение полихимиотерапии приводит к развитию различных тяжелых зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, тромботические осложнения, дисфункция миокарда левого желудочка, кардиомиопатии, аритмии и др.). Механизмы развития «кардиотоксичности», понимаемой как нарушение систолической функции левого желудочка, уже хорошо известны и определены, вместе с тем сосудистые и метаболические нарушения вследствие либо самого онкологического заболевания, либо вследствие влияния полихимиотерапии, описываемые как «васкулотоксичность», изучены недостаточно. Определённой стратегии и клинических рекомендаций по профилактике,

стратификации риска, раннему выявлению и лечению васкулотоксичности на фоне полихимиотерапии на сегодняшний день не существует.

В связи с вышеизложенным, актуальность и своевременность работы Кириченко Ю.Ю., посвященной оценке сердечно-сосудистого статуса и выявлению нарушений функции эндотелия, как начального звена кардио-васкулярного ремоделирования у пациентов с раком желудка, не вызывает сомнений.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Отличительной чертой данного исследования является его комплексный подход к оценке, как структурных, так и функциональных показателей сосудистой стенки, маркеров дисфункции эндотелия и параметров внутрисердечной гемодинамики у онкологических пациентов в процессе полихимиотерапии. Проведена сравнительная оценка данных онкологических пациентов с результатами пациентов групп контроля и сравнения.

Автором показано, что выявляемые у онкобольных структурно-функциональные нарушения крупных и мелких сосудов до начала специфической терапии в большей степени связаны с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска (в первую очередь с возрастом). После специфического лечения развиваются выраженные нарушения эндотелиальной функции, приводящие к ремоделированию и повышению жесткости стенок сосудов мелкого и крупного калибра, развитию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и, в дальнейшем, к снижению его глобальной сократительной способности.

Стоит учесть, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния полихимиотерапии с использованием фторпиримидинов

и препаратов платины на дисфункцию эндотелия и ремоделирование сосудистого русла у больных раком желудка в современной литературе не описано.

Учитывая хороший методологический уровень проведенного исследования, достаточное количество наблюдения, а также примененные современные статистические методы обработки данных, достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные сведения в работе Кириченко Ю.Ю., продемонстрировали возможность использования оценки структурно-функциональных показателей крупных сосудов (arterial stiffness index (aSI), shift faze (SF) и сосудов микроциркуляторного русла (reflection index (RI), occlusion index (IO), плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПСКво), плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) с дополнительным определением уровней биомаркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1 и фактор Виллебранда), как ранних признаков кардиоваскулотоксичности полихимиотерапии. На основании такой оценки в будущем можно прогнозировать развитие и течение кардиоваскулярной патологии, выживаемость онкологических пациентов с раком желудка.

Результаты диссертационного исследования Кириченко Ю.Ю. используются в клинической практике врачами Университетской клинической больницы №1 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, полученные диссертантом, тщательно проанализированы. Достаточный фактический материал (онкологические пациенты, обследованные до и после курсов полихимиотерапии, сопоставимые по основным клинико-морфофункциональным характеристикам пациенты групп сравнения и контроля), современный комплекс исследований, включающий неинвазивную оценку состояния функции эндотелия и сосудистой стенки посредством лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии, лабораторную оценку доказанных маркеров дисфункции эндотелия, статистическая обработка результатов позволили автору сделать аргументированные выводы и дать практические рекомендации.

Обоснована целесообразность проведения оценки сердечно-сосудистого статуса, состояния сосудистого русла и биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка перед началом полихимиотерапии с включением препаратов платины и фторпиримидинов.

Результаты исследования обладают научной новизной и имеют большое практическое значение. Обоснованность выводов следует из подробного анализа полученных данных и логической завершенности выдвинутых положений.

### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных научных работах, из которых 5 статей в журналах, представленных в международных базах данных Web of Science и Scopus, PubMed, 2 публикации в материалах научно-практических конференций Европейского общества кардиологов. Результаты исследования, выводы и положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражены в представленных публикациях.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: грант № 19-315-90034 от 28.08.2019 г.

### **Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом**

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 20 рисунками и 20 таблицами. Работа построена по традиционному плану и включает обзор литературы, описание материалов и методов, изложение и обсуждение результатов собственного исследования. Список литературы представлен 153 литературными источниками, из которых 16 отечественных и 137 иностранных источников.

Принципиальных замечаний по структуре диссертации, использованным материалам и методам, изложению полученных результатов и содержанию работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кириченко Юлии Юрьевны «Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение новой актуальной задачи – стратификации риска и раннего выявления признаков кардиоваскулотоксичности на фоне терапии противоопухолевыми препаратами, включающими платину и фторпиримидины. Диссертационная работа соответствует критериям, установленным требованиями п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Кириченко Юлия Юрьевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

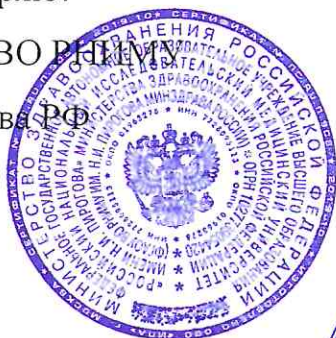
Доктор медицинских наук (14.01.05-кардиология), профессор  
 профессор кафедры Госпитальной терапии №2  
 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ  
 им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

Гендлин Геннадий Ефимович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
 высшего образования Российский национальный исследовательский  
 медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства  
 здравоохранения Российской Федерации  
 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1  
 Тел.: 8 (495) 434-05-43  
 e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись Гендлина Г.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
 им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ  
 к.м.н., доцент



Демина О.М.

«06» ноября 2020 г.