

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Маркина Сергея Сергеевича на диссертационную работу Юневича Дениса Сергеевича «Сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией», представленную в Диссертационный Совет Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертационной работы

Ведущей причиной смертности в России, как и во всем мире, являются сердечно-сосудистые заболевания, из них около половины приходится на острые формы ишемической болезни сердца, в частности – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с исходом в инфаркт миокарда. Явная тенденция к росту кардиоваскулярной заболеваемости и смертности населения, наблюдаемая в настоящее время, во многом обусловлена увеличением продолжительности жизни и, следовательно, доли пациентов пожилого и старческого возраста. Проблема выбора наиболее эффективного и безопасного метода лечения ОКСпST у пациентов старших возрастных групп, в том числе с полиморбидным статусом, остается весьма актуальной. Сегодня наиболее важным направлением в лечении ОКСпST продолжает оставаться коронарная реваскуляризация миокарда, и системный медикаментозный тромболизис в частности. Имеющееся на фармацевтическом рынке большое число тромболитических препаратов, рекомендованных к использованию для реперфузионной терапии у лиц с ОКСпST, заставляет искать ответ на вопрос о сравнительной целесообразности, эффективности и безопасности их применения у отдельных категорий больных, например, у лиц пожилого и старческого возраста, составляющих значительную часть пациентов с указанной патологией. Все эти факторы и определяют клиническую ценность и актуальность темы диссертационной работы Юневича Д.С.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Юневич Д.С. впервые в России выполнил сравнение эффективности и безопасности в течение 28 суток различных тромболитических препаратов, используемых в лечении ОКС у пациентов 60 лет и старше, в том числе, с учетом гендерной и возрастной принадлежности больных. Им было установлено увеличение частоты нежелательных исходов и снижение 28-дневной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС после введения им стрептокиназы в сравнении с альтеплазой, а при наличии отдельных клинико-anamнестических и инструментальных характеристик – и в сравнении с проурокиназой. В данной работе впервые выявлен различный краткосрочный прогноз у пациентов 60 лет и старше с ОКС, имеющих высокие риски госпитальной летальности по шкалам GRACE или TIMI, после применения стрептокиназы в сопоставлении с проурокиназой или альтеплазой. Также впервые отмечено снижение выживаемости и рост числа смертей, нефатальных рецидивов инфаркта миокарда и ишемических инсультов у больных пожилого и старческого возраста, которым по поводу ОКС использовалась стрептокиназа в сравнении с проурокиназой при значениях индексов коморбидности Charlson 6 баллов и более или Kaplan-Feinstein 8 баллов и более.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Диссертационная работа Юневича Д.С. выполнена на современном научном уровне. Это ретроспективное, многоцентровое исследование. Представленные автором данные получены лично при курации 176 больных с ОКСпST, а также дополнены данными из медицинских карт. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью современных и стандартизированных для подобного рода исследований методов анализа. Для оценки достоверности различий групп по количественному показателю использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических признаков – метод двухстороннего углового преобразования Фишера. Анализ кумулятивной частоты событий и выживаемости больных выполнен с помощью кривых Каплан-Мэйера, сравнение которых проведено методом log-rank.

Научные положения, полученные автором выводы и практические рекомендации статистически обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

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

Диссертационное исследование Юневича Д.С. содержит одно из решений актуальной научно-практической задачи клинической кардиологии – сравнения эффективности и безопасности использования нескольких тромболитических препаратов (альтеплаза, проурокиназа и стрептокиназа) при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбидным статусом. С учетом полученных данных представляются перспективными оптимизация и индивидуализация подхода к выбору тромболитического препарата для лечения ОКС у пациентов 60 лет и старше, основанные на комплексной оценке имеющихся у больного клинико-anamnestических и инструментальных признаков, вероятности реперфузии миокарда и развития осложнений фибринолитической терапии в определенных возрастных и гендерных группах, риске смерти по прогностическим шкалам TIMI и GRACE, индексе коморбидности по Kaplan-Feinstein и по Charlson.

Ценность данной работы подтверждена выступлениями диссертанта с докладами на научно-практических конференциях. Практические рекомендации, сделанные на основе результатов исследования, могут быть учтены в профессиональной деятельности врачей отделений неотложной кардиологии выездных бригад скорой медицинской помощи.

Результаты настоящей работы внедрены в лечебно-диагностическую практику ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» и ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», научно-образовательный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Содержание диссертации, ее завершенность и оформление**

Диссертационная работа изложена на 127 страницах печатного текста и содержит введение, четыре главы, включающих обзор литературы, материал и

методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, а также – выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа выполнена в хорошем научном стиле, иллюстрирована достаточно отчетливыми и наглядными 13 рисунками и 30 таблицами, которые равномерно распределены по тексту.

Во введении хорошо обоснована актуальность темы и целесообразность проведенного исследования. Цель и задачи сформулированы четко и логично, а структура диссертации в полной мере им соответствует.

Первая глава традиционно представляет собой обзор литературы, который учитывает достаточное количество проанализированных научных ресурсов. В исследовании использованы данные 245 литературных источников, из них 102 отечественных и 143 иностранных авторов. Этот раздел в полной мере отражает текущее состояние изучаемой проблематики.

Во второй главе подробно описаны материал и методы исследования. Пораздельно представлены дизайн исследования и распределение больных по группам, приведена полная демографическая, гендерная и клиническая характеристика сравниваемых пациентов. Аргументированно выбраны конечные и промежуточные точки исследования. Четко и лаконично представлены использованные статистические методы анализа полученных результатов.

В третьей главе описаны результаты собственного исследования. Материал главы хорошо структурирован и легко доступен восприятию.

В четвертой главе приводится обсуждение полученных результатов. Отражена различная частота неблагоприятных исходов или выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом при использовании в их терапии исследуемых тромболитических препаратов в зависимости от отдельных клинико-инструментальных параметров. Также выполнен анализ влияния применения данных тромболитиков на 28-суточный прогноз у пациентов с различными рисками краткосрочной летальности по шкалам TIMI и GRACE и с различной степенью сочетанной патологии по индексам Charlson и Kaplan-Feinstein.

Полученные выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, а сформулированные рекомендации имеют определенную ценность для практической медицины.

Материал изложен грамотно, последовательно и логично. При написании диссертации и автореферата соблюдены требования ГОСТ 7.0.11-2011 РФ.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам исследования опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат достаточно полно отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям, предъявляемым к его форме и объему.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы не имею. Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами. Однако, данная диссертация не лишена некоторых недостатков. По оформлению работы можно отметить, что в тексте имеются отдельные опечатки, стилистические неточности и неудачные выражения, которые, однако, не портят общего положительного впечатления от работы и не снижают ее научно-практической значимости.

### **Заключение**

Диссертация Юневича Дениса Сергеевича «Сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую принципиально новое решение актуальной задачи, которая имеет важное значение для развития терапии и кардиологии, как ее раздела, в частности.

Данная работа соответствует всем критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением



Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления  
Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на  
соискание ученой степени кандидата наук, и может быть представлена к защите в  
Диссертационном Совете 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки).

«*22*» *05* \_\_\_\_\_ 2017 год

**Официальный оппонент**

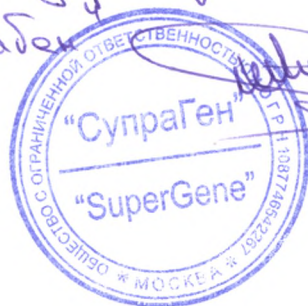
Доктор медицинских наук, профессор  
14.01.04 - внутренние болезни (мед.н.)  
научный руководитель  
ООО «СупраГен»

С.С. Маркин

Адрес: 119270, г. Москва, Лужнецкая набережная, д. 6, стр. 1  
Телефон/факс: +7 (495) 287-98-07  
E-mail: [supergene@mail.ru](mailto:supergene@mail.ru)

Подпись д.м.н., профессора С.С. Маркина заверяю

Генеральный директор  
ООО «СупраГен»



*Семенов А.М.*