

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Гиляревского Сергея Руджеровича 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**

Изучение сравнительной эффективности и безопасности различных препаратов для тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента (ОКСпST) разных возрастных групп представляется актуальным, что обусловлено распространенностью ишемической болезни сердца в популяции, а также ее существенным вкладом в структуру смертности и инвалидизации населения России, а также преобладанием среди больных с таким заболеванием лиц пожилого и старческого возраста.

В последние десятилетия появились многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у более молодых групп населения, что обуславливает необходимость детального анализа влияния ТЛТ на течение ОКСпST у больных пожилого и старческого возраста. Известно, что при старении организм человека претерпевает ряд изменений, которые накладывают свой отпечаток и на течение заболевания, и на результаты проводимой терапии. В связи с этим очевидно, что ответная реакция на сходное вмешательство будет отличаться у больных пожилого и молодого возраста. Во многие рандомизированные многоцентровые исследования не включались больные старше 60-65 лет, и особенно старше 75 лет. Анализ имеющегося же работ по данной теме показывает неоднозначность взглядов ведущих ученых на использование ТЛТ среди разных групп пациентов, в частности, в зависимости от возраста. Многие считают, что подобный метод является достаточно

агрессивным и не всегда ожидаемая польза превосходит урон, наносимый осложнениями ТЛТ.

Поэтому продолжает оставаться открытым вопрос целесообразности, достаточной эффективности и безопасности назначения конкретных препаратов определенным категориям пациентов: в зависимости от возраста, половой принадлежности, сопутствующей патологии, степени риска осложнений (в том числе, и геморрагических) и летальности. Актуальность исследования Юневича Д.С. определяется тем, что автор затронул многие из вышеуказанных аспектов, проанализировав влияние на выживаемость и количество нежелательных исходов факта применения трех различных тромболитических препаратов у пациентов 60 лет и старше, учитывая имеющиеся у них риски госпитальной летальности и индексы коморбидности. Таким образом, данная диссертационная работа несомненно представляется актуальной, что подтверждает необходимость ее осуществления.

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

В данной работе впервые выполнено сравнение на протяжении 28 суток эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов в лечении больных ОКС в группах пациентов 60 лет и старше, в том числе, с учетом гендерной и возрастной принадлежности больных (60-75 лет и 75 лет и старше). При этом установлено преобладание частоты неблагоприятных исходов (смерть, нефатальные рецидивы инфаркта миокарда и ишемические инсульты) и снижение выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС при использовании в их лечении стрептокиназы в сравнении с альтеплазой, а при наличии или сочетании отдельных клинико-anamнестических и инструментальных характеристик – и в сравнении с проурокиназой.

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.

Впервые определено снижение выживаемости и рост числа неблагоприятных исходов при ОКС после использования стрептокиназы в сравнении с проурокиназой у больных пожилого и старческого возраста с учетом степени коморбидности (при значениях индекса 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**

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Юневича Д.С. основаны на достаточном количестве наблюдений. Данные для исследования взяты из 176 медицинских карт стационарных больных, из них 85 мужчин и 91 женщина, в возрасте от 60 до 97 лет. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 7.0. Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием рекомендованных методов описательной статистики, адекватных цели и задачам исследования. Анализ распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий групп по количественному показателю был использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических признаков – метод двухстороннего углового преобразования Фишера. Для анализа кумулятивной частоты событий и выживаемости больных применялись кривые Каплан-Мэйера, сравнение которых выполнялось методом log-rank.

Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников (245) как отечественных (102), так и иностранных авторов (143).

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

Диссертационная работа содержит решение актуальной научно-практической задачи – сравнительного анализа эффективности и безопасности наиболее распространенных для применения в современной клинической медицине тромболитических препаратов (альтеплаза, проурокиназа и

стрептокиназа) при ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбидным статусом. Выявленные различия в выживаемости, частоте неблагоприятных исходов и осложнений тромболитической терапии у исследуемых групп и категорий больных позволяют рассматривать полученные данные в качестве возможного терапевтического подхода к определению преимущественных показаний для использования сравнимых тромболитических препаратов в лечении ОКСпST у пациентов 60 лет и старше.

Ценность научных работ диссертанта подтверждается участием с докладами в научно-практических конференциях. Практические рекомендации, сделанные на основе результатов исследования, могут быть учтены в практической деятельности врачей терапевтов, кардиологов и анестезиологов-реаниматологов стационарных учреждений и выездных бригад скорой медицинской помощи.

Результаты настоящей работы внедрены в практику лечебно-диагностической работы отделений неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница» и ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», терапевтического стационара ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», научно-образовательного процесса кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

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

Диссертационная работа написана традиционно, материал изложен на 127 страницах машинописного текста (102 – основной текст, 25 – список литературы) и состоит из введения, четырех глав, содержащих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, а также – выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении хорошо обоснована актуальность темы и целесообразность проведенного исследования. Цель диссертационного исследования сформулирована ясно и точно, задачи соответствуют поставленной цели.

Первая глава представляет собой подробный обзор литературы, который в полной мере отражает настоящее состояние изучаемой проблематики и обосновывает выбор цели и задач диссертационного исследования. Материал хорошо отобран, строго и логично изложен, что свидетельствует о его глубоком осмыслении. Данные, приведенные в обзоре литературы, критически проанализированы и в дальнейшем активно используются при обсуждении результатов диссертационного исследования.

Достоверность полученных результатов определяется также достаточным количеством наблюдений: проанализировано 176 медицинских карт стационарных пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром», большое число электрокардиограмм и протоколов коронароангиографии. Работа выполнена в хорошем научном стиле, иллюстрирована 13 рисунками и 30 таблицами, которые выполнены отчетливо и наглядно, равномерно распределены по тексту.

Полученные выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования, а практические рекомендации сформулированы доступным образом и весьма точно.

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

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 19 печатных работах, в том числе 4 статьи опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям к его объему и форме.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. По оформлению работы можно отметить, что в тексте диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические ошибки, неудачные выражения, которые не влияют на общую положительную оценку работы и не снижают ее научно-практической значимости.

