

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
Минздрава России,  
д-р мед. наук, профессор  
Стаценко М.Е.



2020 г.

## ОТЗЫВ

**Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию  
Куликовских Ярослава Владимировича на тему:  
«Влияние выбора тромболитического препарата на ближайшие и  
отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения острого  
инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности: 14.01.05 — кардиология**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблема помощи при остром инфаркте миокарда крайне актуальна в стране и мире. Несмотря на активное применение первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) как наиболее эффективной методики патогенетического лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), ее повсеместное использование лимитировано доступностью специализированных стационаров. Для регионов с большими расстояниями до клиник, обладающих технической возможностью проведения ЧКВ, а также с низкой плотностью населения и особенностями местности актуальна стратегия фармако-инвазивного лечения ОИМпST, согласно которой начало реперфузионной терапии в рекомендуемые национальными и зарубежными кардиологическими сообществами временные сроки обеспечивается посредством тромбо-

литической терапии с последующим обязательным инвазивным вмешательством с помощью ЧКВ, особенно принимая во внимание неэффективность тромболитической терапии у каждого третьего пациента [Armstrong P.W. et al., 2013; Ibanez B. et al., 2018]. Фармако-инвазивный подход в лечении ОИМпСТ продемонстрировал в исследованиях сопоставимые результаты с первичным ЧКВ [Sinnaeve P.R. et al., 2014; Bainey K.R., et al., 2019] и доказал свою эффективность и предпочтительность в ряде регионов нашей страны [Барбараш О.Л., Кашталап В.В., 2014].

Сегодня для лечения острого инфаркта миокарда доступен целый ряд тромболитических препаратов. Тромболитические препараты отличаются между собой не только по химической формуле и фибрин-специфичности, но и по способу и режиму введения, а также необходимости дозировать лекарство в зависимости от массы тела пациента, что также оказывает влияние на результаты лечения [Dalal J., al.; 2013]. Важно заметить, что изучение тромболитиков проводилось в рамках исключительно фармакологической реперфузии, а их сравнительный анализ осуществлялся попарно. До сих пор в литературе присутствует дефицит сведений по сравнительной оценке использования различных тромболитических препаратов в рамках современной фармако-инвазивной стратегии реперфузии.

Таким образом, важность оценки влияния выбора тромболитического препарата на ближайшие и отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения ОИМпСТ обуславливает актуальность темы настоящей диссертационной работы и значимость для науки и практического здравоохранения.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование выполнено в рамках платформы «Кардиология и ангиология» приоритетных направлений развития медицинской науки в России. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология. Результаты исследования соответствуют

области исследований специальности, конкретно пунктам 3, 6, 14 паспорта кардиологии

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

Работа Куликовских Я.В. характеризуется несомненной научной новизной. В работе впервые выполнен анализ влияния фибрин-селективных и фибрин-неселективных тромболитических препаратов на эффективность и исходы фармако-инвазивного подхода реперфузии у пациентов с ОИМпST, а также на результаты лабораторно-инструментальных методов обследования, представлен экономический аспект исследуемой стратегии реперфузии.

Установлено, что фармако-инвазивная интервенция с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии характеризовалась значимо более благоприятным структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка, значимой положительной динамикой показателей глобальной и локальной систолической функции левого желудочка, менее выраженными симптомами хронической сердечной недостаточности, более высокой толерантностью к физической нагрузке и более низким уровнем NT-proBNP.

Выявлено, что применение фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии характеризовалось значимо меньшей частотой эпизодов суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолии, а также более высокими значениями временных показателей вариабельности сердечного ритма.

Показано, что фармако-инвазивная стратегия реперфузии с применением тромболитического препарата фортеплазе являлась наиболее фармакоэкономически целесообразной среди исследуемых фибрин-специфичных тромболитических препаратов.

Полученные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования, сформулированы корректно.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций подтверждается выбором оригинального дизайна исследования, достаточным объемом клинического материала, применением современных методов статистического анализа. Для оценки влияния выбора тромболитического препарата на результаты фармако-инвазивного лечения ОИМпST были выделены группы сравнения, позволившие провести сравнительную оценку четырех тромболитических препаратов, в том числе, с учетом их фибрин-селективности. Проведено проспективное исследование, в которое включено 240 пациентов, из них 73 больных вошли в группу 1 (в которой тромболизис проводился препаратом алтеплазы), 40 пациентов - в группу 2 (тромболизис препаратом тенектеплазы); 95 больных – в группу 3 (тромболизис препаратом фортеплазе) и 32 пациента – в группу 4 (тромболизис стрептокиназой). Для сравнительной оценки результатов лечения в зависимости от фибрин-селективности тромболитиков пациентов групп 1, 2 и 3 объединяли в группу фибрин-специфичных тромболитиков и сравнивали с 4-й группой (фибрин-неспецифичная стрептокиназа). Задачи и дизайн исследования соответствуют поставленной цели. В работе использован комплекс современных клинико-лабораторных и инструментальных методов, обладающих достаточно высокой надежностью и позволяющих сделать обоснованные выводы. При оценке результатов работы использовались актуальные методы статистического анализа, включая множественный логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости Каплана-Мейера. Статистический анализ проведен с помощью современных компьютерных программ.

Выводы логически следуют из полученных результатов, четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации научно обоснованы и могут быть внедрены в клиническую практику.

Основные положения диссертации отражены в автореферате и 17 опубликованных научных работах, в том числе 6 из них в периодических изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ.

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

Диссертационная работа Я.В. Куликовских, безусловно, обладает высокой научно-практической значимостью, результаты исследования могут быть внедрены в клиническую практику.

По данным научной работы обоснована эффективность применения фибрин-селективных тромболитических препаратов при фармако-инвазивной стратегии реперфузии у пациентов с ОИМпST. Фармако-инвазивная интервенция с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии характеризовалась значимо более благоприятным структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка, значимой положительной динамикой показателей глобальной и локальной систолической функции левого желудочка, менее выраженными симптомами хронической сердечной недостаточности, более высокой толерантностью к физической нагрузке и более низким уровнем NT-proBNP. Кроме того, характеризовалась значимо меньшей частотой эпизодов суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолии, а также более высокими значениями временных показателей вариабельности сердечного ритма.

В диссертации определена фармакоэкономическая целесообразность применения фибрин-специфичного препарата фортеплазе среди исследуемых фибрин-специфичных тромболитиков в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом самостоятельно сформулирована цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, выбран перечень необходимых методов исследования, проведена статистическая обработка полученного материала. Сбор, обобщение и систематизация первичных данных, а также анализ и изложение полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Личный вклад автора подтверждается участием в конференциях, 17 публикациями по теме диссертации. Куликовских Я.В. лично написал и оформил диссертационную работу.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Полученные данные внедрены в практическую работу Областного сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», отделения анестезиологии и реанимации Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №7 города Ростова-на-Дону». Результаты исследования используются в материалах лекций и практических занятий кафедры внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования и выводы могут быть использованы при оказании догоспитальной помощи на уровне скорой медицинской помощи, на этапе стационарной помощи в терапевтических, кардиологических и реанимационных отделениях.

Результаты представленного исследования Куликовских Я.В. могут быть применены в научно-исследовательской работе на кафедрах внутренних болезней и кардиологии медицинских ВУЗов, а также при подготовке специалистов на вузовском и последипломном этапах обучения.

## **Оформление диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Куликовских Я.В. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ 7.0-2011).

Работа оформлена в традиционном стиле, грамотным научным языком, изложена на 187 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа проиллюстрирована 30 рисунками и содержит 42 таблицы. Список литературы включает 134 литературных источников, из которых 29 русскоязычных и 104 зарубежных. Результаты собственных исследований отличаются четкостью представленных данных.

Автореферат отражает основное содержание и результаты диссертационного исследования, оформлен согласно требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – «кардиология».

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не снижающие высокой научной ценности работы. Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку работу и не снижают ее теоретическую и практическую ценность.

## **Заключение**

Диссертационная работа Куликовских Ярослава Владимировича на тему «Влияние выбора тромболитического препарата на ближайшие и отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Кастанаяна Александра Алексаносовича, содержащей новое решение актуальной

научной задачи клинической медицины – оценка влияния выбора тромболитического препарата на результаты фармако-инвазивного лечения ОИМпСТ.

Диссертационное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Куликовских Ярослав Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от «28» октября 2020г.)

Заведующий кафедрой кардиологии,  
сердечно-сосудистой и торакальной  
хирургии института НМФО  
ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Юрий Михайлович Лопатин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1  
Тел.: +7 (8442) 38-50-05; e-mail: post@volgmed.ru