

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3
тел: 8(495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

19.04.24

№ 01/01-315

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН, д.м.н., профессор
Фражкина Оксана Михайловна



« 19 апреля 2024 г. »

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Миленькиной Софьи Григорьевны на тему: «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пууролаза при инфаркте миокарда», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология

Актуальность темы исследования

Болезни системы кровообращения, в структуру которых входит и инфаркт миокарда, по-прежнему остаются ведущими в смертности населения как в Российской Федерации, так и в остальных странах мира. Своевременная реперфузионная терапия – основа лечения острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST). Предпочтительным методом восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии при

ИМпСТ является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), однако для реализации его преимуществ по современным представлениям оно должно осуществляться в первые 120 минут после постановки диагноза. Уложиться в эти сроки получается далеко не всегда, поэтому сохраняет значение тромболитическая терапия, начать которую надо догоспитально (и современные рекомендации предписывают делать это в ближайшие 10 минут после постановки диагноза). При условии последующего инвазивного лечения это обеспечивает столь же высокую клиническую эффективность, как и быстрое ЧКВ (по крайней мере, в ранние сроки ИМпСТ). Кроме того, в настоящее время нельзя говорить о поголовной доступности первичного ЧКВ, поэтому в ряде случаев тромболитическая терапия остается единственным способом реперфузионного лечения. Ее способность уменьшить смертность и частоту осложнений при ИМпСТ хорошо доказана.

Крупные рандомизированные контролируемые исследования тромболитической терапии при ИМпСТ выполнены с использованием препаратов зарубежного производства. Исследований подобного размера с использованием препаратов отечественно производства в Российской Федерации не проводилось. В этих условиях особое значение приобретает анализ опыта применения отечественных фибринолитиков при разном подходе к лечению больных (когда тромболитическая терапия остается единственным доступным способом реперфузионной терапии, в условиях фармакоинвазивного подхода). Изученный в диссертации препарат *Пууролаза* представляет собой рекомбинантную проурокиназу, которая была создана в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством академика Евгения Ивановича Чазова. Большой опыт применения этого лекарственного средства аккумулирован в отделе неотложной кардиологии данного центра. Этот опыт безусловно нуждается в систематическом научном анализе. Автор впервые на большом клиническом материале проанализировал и обобщил результаты применения рекомбинантной проурокиназы, оценив десятилетний опыт ее использования

на догоспитальном и госпитальном этапах, как изолированно, так и в рамках фармако-инвазивного подхода, а также отдалённые результаты на протяжении до 5 лет.

Соответственно, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые обобщен десятилетний опыт применения тромболитического препарата *Пуrolаза* (рекомбинантная проурокиназа) при ИМпST в условиях специализированного кардиологического центра. Продемонстрирована высокая эффективность препарата, которая значительно превышает эффективность известного фибринолитика стрептокиназы. В работе впервые представлены сопоставимые отдаленные результаты применения фармакоинвазивной стратегии с использованием *Пуrolазы* в сравнении с первичным ЧКВ. Столь длительных в (период до 5 лет) результатов применения других отечественных фибринолитиков в рамках фармакоинвазивной стратегии на настоящее время не опубликовано.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Результаты диссертационного исследования Миленькиной С.Г. подтверждены достаточным количеством наблюдений на основании обработки данных современными методами статистического анализа. Так, для оценки десятилетнего опыта использования *Пуrolазой* на догоспитальном и госпитальном этапах проанализированы клинические данные 1449 пациентов с тромболитической терапией *Пуrolазой* и 1029 – с тромболитизмом стрептокиназой. Кроме того, оценка отдаленных исходов изучена на клинических данных 601 пациента с фармакоинвазивной стратегией с *Пуrolазой* и 556 пациентов с первичным ЧКВ.

Цель диссертационного исследования сформулирована ясно, задачи соответствуют цели изучения. Используемые в работе методы статистического анализа современны, соответствуют задачам, характеру первичного материала и требованиям, предъявляемым к научным работам. Результаты работы представлены логично, ясно и последовательно. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам изучения, вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертация Миленькиной С.Г. представляет интерес как для практической кардиологии, так и для пополнения базы данных с научной точки зрения. В работе показано, что эффективность тромболитической терапии с использованием *Пулолазой* при остром ИМпСТ в условиях повседневной врачебной деятельности является эффективным, относительно безопасным методом коронарной реперфузии и превышает по эффективности тромболизис стрептокиназой. Также в работе представлены отдаленные результаты фармакоинвазивной стратегии с *Пулолазой*, сопоставимые с результатами первичного ЧКВ, что может быть аргументом для использования этого фибринолитика при данном подходе реперфузионной терапии, широко распространенного на территориях, где нет возможности обеспечить своевременное выполнение первичного ЧКВ.

Основные результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации было опубликовано 10 печатных работ, в том числе, 3 из них – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертации на

соискание ученой степени кандидата наук. Основные положения диссертации, а также ее результаты были доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и форумах.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно разработала план и дизайн исследования, проводила сбор и анализ литературы по теме исследования, проводила отбор клинического материала для дальнейшего анализа согласно критериям включения и исключения из исследования, осуществляла формирование базы данных и последующую ее статистическую обработку с применением современных методов, а также лично подготовила все разделы диссертационной работы, С.Г. Миленькина приняла участие в написании научных печатных работ и выступала с устными докладами по теме диссертации.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа Миленькиной Софьи Григорьевны изложена на 118 страницах машинописного текста компьютерной верстки, построена по классической схеме, состоит из введения объемом 6 страниц, обзора научной литературы в объеме 20 страниц, описания материала и методов исследования на 8 страниц, результатов собственных исследований в объеме 32 страниц, обсуждение полученных результатов на 10 страниц, включающим упоминание автором ограничений настоящей работы, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 164 источника, 119 из которых – зарубежные, иллюстрирована 17 таблицами и 22 рисунками, а также содержит один клинический пример.

Во введении представлены актуальность исследования, ясно сформулированы цель, задачи, определена научная новизна, практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения,

выносимые на защиту, уровень внедрения результатов, публикации по материалам диссертационного исследования, степень личного участия автора в работе.

В первой главе «Обзор литературы» автор детально охарактеризовала современному состоянию проблемы, которой посвящена настоящая работа. Характер изложения свидетельствует о глубоком освоении материала.

В главе «Материал и методы исследования» надлежащем образом представлены ход исследования, подходы к статистической обработке первичного материала.

В главе «Результаты собственных исследований» подробно представлена исходная характеристика участников исследования и его результаты. Изложение последовательное, ясное и логичное. Детально охарактеризованы все аспекты проведенного изучения. Приведенный автором клинический пример показывает возможности повторного введения тромболитического препарата у пациента в реальной клинической практике, когда по ряду причин выполнение ЧКВ не может быть выполнено.

Обсуждение достаточно детальное. Полученные в проведенной работе данные сопоставлены с другими подобными исследованиями. Глава включает также описание ограничений исследования.

Выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации вытекают из данных, полученных в ходе изучения.

Изложение материала в диссертации ясное, структурное и последовательное. Автореферат надлежащим образом отражает основное содержание диссертации. Замечаний к оформлению диссертации и автореферата нет.

Настоящее диссертационное исследование полностью соответствует научной специальности 3.1.20 – Кардиология.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию и диссертации нет. К пожеланиям можно отнести целесообразность представления результатов сопоставления сравниваемых групп по исходным

показателям, потенциально влияющим на прогноз, в виде таблиц, а также указание сроков начала реперфузионного лечения после возникновения заболевания при каждом из подходов к реперфузионной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Данные, представленные в работе, поддерживают широкое применение тромболитического препарата третьего поколения отечественного производства рекомбинантной проурокиназы при разных подходах к реперфузионной терапии при ИМпST.

Заключение

Диссертация Миленькиной Софьи Григорьевны на тему «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пууролаза при инфаркте миокарда», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.20. – Кардиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, Староверова Игоря Ивановича, полностью соответствует специальности «Кардиология» и является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной научной-практической задачи, связанной с необходимостью обеспечения эффективных подходов к реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

По актуальности темы, объему исследований, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, диссертационная работа Миленькиной Софьи Григорьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г № 842, в редакции от 25.01.2024 г, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также соответствует специальности 3.1.20. – Кардиология (медицинские

науки), а ее автор, Миленькина Софья Григорьевна, заслуживает присуждения
искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.20. – Кардиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию заслушан, обсуждён и одобрен на совместном
заседании отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при
неинфекционных заболеваниях и отдела клинической кардиологии ФГБУ
«НМИЦ ТПМ» Минздрава России, протокол №9 от 5 апреля 2024 года.

Руководитель отдела фундаментальных
и клинических проблем тромбоза
при неинфекционных заболеваниях
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
(14.00.06 – Кардиология)

Игорь Семёнович Явелов

«18» апреля 2024г.

Подпись доктора медицинских наук И.С. Явелова заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

кандидат медицинских наук



Елена Александровна Поддубская

«18» апреля 2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990,
Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3; тел. (495) 623-86-36,
gnicpm@gnicpm.ru, www.gnicpm.ru