

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,  
Комарова Андрея Леонидовича по диссертации  
Черепановой Натальи Александровны на тему: «Эффективность и  
безопасность тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией  
легочной артерии невысокого риска», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность выполненного исследования

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – потенциально фатальное заболевание, в основе которого лежит острая обструкция легочного русла тромботическими массами. Патогенетически обоснованным может быть реперфузионное лечение (прежде всего, системный тромболитизис), приводящее к быстрому восстановлению кровотока в бассейне легочной артерии. У больных с нестабильностью гемодинамики (шок или значимая гипотония) такой подход приводит к улучшению выживаемости. Действующие российские и международные рекомендации указывают на обоснованность тромболитизиса у подобных больных, относящихся к категории наиболее высокого риска смертельных исходов.

Как известно, тромболитическая терапия ассоциируется с значительным повышением числа кровотечений. Поэтому потенциальная польза от тромболитизиса у пациентов с ТЭЛА менее высокого риска (без шока и гипотонии) может утрачиваться, а рутинное выполнение реперфузии в отсутствии нестабильности гемодинамики не рекомендовано. Следует при этом отметить, что группа больных, формально не подходящих под критерии высокого риска, весьма гетерогенна. Панель факторов риска и структура исходов, определяющих прогноз этих пациентов на сегодняшний день изучены недостаточно. Соответственно, нет и четких параметров для идентификации пациентов «невысокого риска», у которых применение тромболитической терапии может оказаться полезной или наоборот принести вред.

8	№ 1230/02-23-16
листов	05 02 20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

Все вышеизложенное диктует необходимость разработки моделей для точной стратификации риска неблагоприятного исхода при ТЭЛА со стабильной гемодинамикой как основы для выбора тактики лечения конкретного пациента. Это особенно касается больных, еще не имеющих наиболее тяжелых проявлений заболевания, состояние которых может существенно ухудшиться в дальнейшем. Таким образом, поиск предикторов эффективности терапии, в тч с использованием тромболитика, имеет большой диагностический и прогностический потенциал.

В диссертационном исследовании Черепановой Натальи Александровны реализован именно такой подход. Разработана и валидирована шкала SIRENA, направленная на прогнозирование развития смерти у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в стационаре. Изучены возможности данной шкалы в отношении идентификации пациентов высокого риска, подходящих для выполнения тромболитической терапии.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В работе выявлены наиболее значимые клиничко-инструментальные показатели для определения госпитального прогноза у пациентов с ТЭЛА, на основе которых разработана шкала SIRENA. Впервые в России изучено использование шкалы SIRENA для прогнозирования летальных госпитальных исходов. Автором проведен сравнительный анализ шкалы оценки риска госпитального SIRENA и общепринятого индекса sPESI у пациентов с ТЭЛА, показавший сопоставимость по прогностической ценности данных шкал. Оказалось, что шкала SIRENA и индекс sPESI успешно дополняют друг друга. Так, при совместном использовании обоих инструментов повышается прогностическая точность в определении пациентов с высоким риском летального исхода в течение госпитализации.

Достоверность полученных данных, представленных в диссертационной работе Н.А. Черепановой, не вызывает сомнений: объем

сформированной выборки достаточный, выбранные методы клинико-лабораторных и инструментальных методов многократно апробированы, как в клинической, так и в исследовательской деятельности. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Автором использованы методы описательной статистики, для проверки рабочих гипотез применялись параметрические и непараметрические методы статистической обработки, включавшие, в том числе, корреляционный, регрессионный и ROC-анализы, с интерпретацией значимости результата.

Высокая прогностическая ценность разработанной шкалы может способствовать дальнейшей организации многоцентрового проспективного исследования, имеющего целью изучить возможности стратификации риска для принятия решения о проведении тромболитической терапии у нормотензивных пациентов с ТЭЛА.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме исследования, на изучении и глубоком анализе фактического материала, использовании высокоинформативных методов клинического исследования, современных адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Работа выполнена на большом клиническом материале. Цель сформулирована точно, задачи вытекают из поставленной цели. Первичный материал тщательно проанализирован с использованием соответствующих ему информативных статистических методов. Полученные результаты детально представлены и обсуждены. Сформулированные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования.

#### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Продемонстрирована перспективность применения шкалы SIRENA для отбора пациентов с ТЭЛА с высоким риском летального исхода в стационаре, что обеспечивает персонализированный подход к ведению пациентов, в том числе возможности использования при принятии решения о целесообразности проведения тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Крайне важным представляется валидация шкалы на независимой выборке, подтверждающая возможность (и целесообразность) ее использования в реальной клинической практике.

Создана программа для ЭВМ для оценки вероятности смерти в стационаре у больных с ТЭЛА невысокого риска. Получено свидетельство №2023662643 от 06.06.2023г. о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA».

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 31 отечественный и 169 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 28 рисунками.

Во «введении» хорошо обоснована целесообразность предпринятого изучения. Цель сформулирована ясно, задачи ей соответствуют. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость и положения, выносимые на защиту, отражают суть диссертационной работы.

«Обзор литературы», представленный автором, подробно освещает состояние проблемы, доказывает актуальность продолжения исследования по оценке прогноза и выявлению предикторов эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА невысокого риска. Анализ данных литературы подтвердил, что поиск ключевых предикторов,

влияющих на исход заболевания и прогнозирование осложнений при проведении системного тромболизиса, нуждается в дополнительных исследованиях.

Во второй главе представлена общая характеристика клинического материала, структура исследуемой когорты пациентов с ТЭЛА, описание методов исследования. Работа основана на результатах ретроспективного анализа 299 гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА, госпитализированных в ГБУЗ СОККД, и наблюдении за 609 пациентами в рамках проспективного, многоцентрового регистра СИРЕНА. Объем проведённых исследований достаточен для получения объективных результатов, выбранные методы исследования являются современными, информативными и специфичными.

В главе «Результаты собственных исследований» выполнен анализ данных, полученных при обследовании пациентов. Автором выявлены критерии, на основании которых врач принимает решение о проведении реперфузионной терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике. В работе выявлены наиболее значимые клиничко-инструментальные параметры для определения риска госпитальной смертности у пациентов с ТЭЛА и на их основе разработана и валидизирована на независимой выборке шкала SIRENA. Значение шкалы SIRENA равное 2 баллам делит пациентов на категории низкого риска смерти (0-1 балл) и высокого риска смерти ( $\geq 2$  баллов). Автором протестирована возможность использования данной прогностической шкалы при прогнозировании исходов у пациентов в зависимости от проведения/не проведения тромболитической терапии. Показаны перспективы использования шкалы SIRENA в сочетании с индексом sPESI в модели принятия решения о проведении реперфузионной терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

Глава «Обсуждение результатов» логично завершает работу, обобщает и анализирует полученные результаты в контексте современной научной литературы, сопоставляет их с данными исследований других авторов. Обсуждение детальное, свидетельствует о глубоком владении материалом.

Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами. Изложенные практические рекомендации следуют из результатов работы.

Список сокращений и условных обозначений оформлен согласно требованиям.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также входящих в международную базу цитирования Scopus.

Получено одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ЭВМ по оценке риска госпитальной смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии «Шкала SIRENA».

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», ГБУЗ «Самарская областная клиническая больницы имени В. Д. Середавина», а также в учебном процессе на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Содержание автореферата полностью согласуется с основными положениями и общими выводами диссертации.

В целом, принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

## **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Черепановой Натальи Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Эффективность и безопасность тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельным, завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором на современном научном и методическом уровне решена актуальная задача по определению предикторов эффективности и безопасности проведения тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА невысокого риска.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Черепановой Натальи Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.10.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, а её автор, Черепанова Наталья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Официальный оппонент**

ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии имени  
академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации  
121552, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а  
Тел.: +7(916)181-32-57, e-mail: andrkomarov@mail.ru  
доктор медицинских наук  
(3.1.20. Кардиология)

Комаров Андрей Леонидович

« 17 » 01 2024 г.

Подпись дмн Комарова А.Л. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

« 14 » 01 2024 г.

с отзывом о документе  
05.02.2024