

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Сизовой Жанны Михайловны на диссертационную работу Толпыгиной Светланы Николаевны «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

### Актуальность исследования

Несмотря на успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются одной из наиболее частых причин инвалидизации и смертности пациентов в экономически развитых странах. Это обусловлено широкой распространенностью ИБС, высоким риском осложнений и недостаточным контролем в масштабе популяции. Особое значение в этой связи приобретает хроническое течение ИБС, при котором прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений не всегда очевиден, что часто приводит к низкой настороженности специалистов и ошибкам в определении тактики ведения этих больных.

Одной из главных целей лечения больных ИБС является профилактика острого инфаркта миокарда и смерти. Выявление лиц с высоким риском развития осложнений становится все более актуальным, учитывая быстрое развитие и разнообразие как фармакологических, так и хирургических методов лечения. Появление таких методов диагностики, как коронарная ангиография (КАГ) позволило с большей точностью оценить состояние коронарных артерий и подойти с новых позиций к диагностике и оценке прогноза стабильной ИБС.

Стоит также отметить, что оценка прогноза ИБС представляет собой достаточно сложную задачу, поскольку требует не просто учета различных факторов, но и постоянной коррекции существующих моделей риска, в связи с постоянным появлением новых лекарственных препаратов, а также методов лечения, влияние которых на прогноз не всегда очевидно. В связи с этим понятен интерес к изучению у больных ИБС прогностического значения различных показателей, принципам сбора подобной информации с целью ее оптимального использования, то есть стратификации риска.

Вместе с тем многие аспекты этой проблемы изучены недостаточно. Работы, посвященные изучению прогноза и стратификации риска ИБС, немногочисленны. В литературе встречаются сведения о попытках создания унифицированных моделей риска,

многие из которых основаны либо на применении высокотехнологического оборудования, либо на данных клинических исследований, существенно ограничивающих их достоверность и использование. Таким образом, учитывая вышесказанное, изучение прогноза хронической ИБС в условиях современной клинической практики, а также совершенствование подходов к стратификации риска у такой категории больных – создания четкого, простого в применении алгоритма, позволяющего дифференцированно подойти к назначению схем обследования и лечения, является актуальной и в настоящее время.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Научная новизна диссертационного исследования, выполненного Толпыгиной С.Н., состоит в получении уникальных для России данных о прогнозе больных стабильной ишемической болезнью сердца и факторах, определяющих его в различные периоды времени, на основе длительного двухэтапного проспективного наблюдения когорты больных госпитального регистра. Выявлено различие в прогностически значимых факторах при среднесрочном и долгосрочном наблюдении. Установлено, что с течением времени возрастает значимость симптомов и инструментальных признаков хронической сердечной недостаточности и наличия заболеваний легких и почек, в то время, как значение перенесенного инфаркта миокарда ослабевает, тогда как высокая прогностическая значимость наличия атеросклеротического аортального стеноза и стеноза ствола левой коронарной артерии сохраняется. На основании многофакторного анализа клинических данных и результатов неинвазивных инструментальных исследований разработана балльная шкала для стратификации больных стабильной ИБС на группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, применимые как для среднесрочного, так и долгосрочного прогнозирования.

Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом клинических данных, применением современных методов исследования больных ИБС и длительным сроком наблюдения. Работа выполнена в соответствии с протоколом, изложенным в методической части диссертации, что свидетельствует о достоверности полученных результатов и их интерпретации. Анализ полученных результатов проведен на высоком методическом уровне, с использованием современных методов статистики и изучения выживаемости. Достаточное количество наблюдений (641 пациент в ретроспективной части), использование широкого арсенала самых современных

клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, применение статистических подходов, адекватных решаемой задаче, свидетельствуют о достоверности полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации конкретны, соответствуют поставленным цели и задачам исследования и вытекают из содержания работы. Особый интерес представляет предпринятый автором статистический подход к проверке прогностической способности, чувствительности и специфичности клинико-инструментальных шкал, разработанных на основании результатов долгосрочного наблюдения, при среднесрочном наблюдении, показавший, что введение дополнительных факторов, ставших статистически значимыми только при долгосрочном наблюдении, при среднесрочном прогнозировании риска, повышает качество и точность прогнозирования, что свидетельствует об универсальности предложенной шкалы.

Результаты диссертационного исследования ценны для практики, поскольку обосновали необходимость своевременной диагностики и раннего начала лечения как хронической сердечной недостаточности, так и сопутствующих заболеваний легких и почек, и, особенно, аортального стеноза. Разработанные прогностические шкалы, основанные на клинико-anamnestических данных и результатах таких рутинных методов исследования, как электрокардиография и эхокардиография, позволяют разделять больных стабильной ИБС на группы риска для выбора оптимальной тактики обследования и лечения и направлять на ангиографию и инвазивное лечение пациентов, у которых выполнение реваскуляризации будет способствовать улучшению прогноза заболевания и увеличению продолжительности жизни. Использование данных шкал практическими врачами позволит снизить затраты на проведение неоправданных дорогостоящих инвазивных диагностических методов исследования (коронароангиографии) и реваскуляризации. Установленная в работе недостаточная частота назначения пациентам со стабильной ИБС на амбулаторном этапе препаратов с доказанным влиянием на прогноз, в первую очередь, статинов, при высокой приверженности лечению свидетельствует может послужить основой для разработки мер по повышению качества лечения и его эффективности.

Результаты работы внедрены в работу отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ и научного клинического центра ОАО «РЖД». Автором получено два патента на изобретение №2524417 С2 от 27.07.2014 и RU №2570089 С1 от 10.12.2015.

## Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материала и методов исследования, включая статистический анализ, (глава 2), характеристики когорты больных, включая анализ терапии (глава 3), результатов собственного исследования (главы 4-6), их обсуждение (глава 7), выводов, практических рекомендаций и списка цитируемых литературных источников (244, из них 171 зарубежных). Работа изложена на 331 страницах, иллюстрирована 119 таблицами и 80 рисунками, имеет 8 приложений.

Обзор литературы написан грамотно и полно, основан на последних данных главным образом зарубежных исследователей, демонстрирует хорошее знание автором современного состояния проблемы. Подробно изложена история вопроса и освещено современное состояние проблемы прогнозирования риска при стабильной ишемической болезни сердца, описаны основные достоинства и недостатки существующих способов, моделей и шкал, созданных для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Автор, ссылаясь на опыт зарубежных исследователей, подчеркивает важность акцентирует внимание на недостаточной изученности данного вопроса в нашей стране. С помощью приведенных литературных данных убедительно показаны нерешенные проблемы, из чего логически вытекают цель и задачи настоящего исследования.

Скруплезно и тщательно выполнена клиническая часть исследования, начиная от сбора материала и заканчивая применением современных лабораторно-инструментальных методов обследования и анализа приверженности лечению пациентов. Подробно описан принцип формирования исследуемой когорты, дизайн и этапы проведения исследования (ретро- и проспективный), материал и использованные клинические, инструментальные, лабораторные, неинвазивные и инвазивные методы исследования, методы статистического анализа, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Представлено обоснование выбора конечных точек исследования - первичной (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) и вторичной (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, реваскуляризация любого сосудистого бассейна), на основании которых оценивался прогноз пациентов в проспективной части. Дизайн исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы. Непосредственно

автором работы был разработан дизайн регистра, создана электронная база данных и ряд специализированных анкет, установлен жизненный статус больных при среднесрочном и долгосрочном наблюдении, осуществлялся амбулаторный прием пациентов на обоих этапах наблюдения, разработаны прогностические шкалы.

В главах 3-6, суммарный объем которых составляет 152 страницы, подробно изложены результаты собственного исследования. Очевидно, что диссертантом выполнен огромный объем работ, проанализировано более 300 показателей, из которых прогностически значимыми оказались около 50 в одномерном анализе и около 20 в многомерном. В главе 3 приведена клинико-демографическая, клинико-anamnestическая, лабораторная и инструментальная характеристика когорты, включившей 641 пациента, поступивших с направительным диагнозом стабильной ИБС для проведения коронароангиографии в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с 2004-2007гг. Приведены результаты сравнения подгрупп пациентов с подтвержденным и неподтвержденным при выписке диагнозом ИБС и с установленным жизненным статусом и потерянных для наблюдения. В проспективном наблюдении получен высокий отклик участников при среднесрочном и долгосрочном наблюдении - 86% и 92%, соответственно. В той же главе в динамике проведен анализ качества лекарственной терапии на разных этапах наблюдения (догоспитальном, госпитальном и амбулаторном) и приверженности терапии больных после выписки.

Отдельного внимания заслуживают данные о клинических исходах и общей и кумулятивной частоте достижения первичной и вторичной (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, реваскуляризация любого сосудистого бассейна) конечных точек и смерти от всех причин на двух этапах наблюдения (4-летнем и 7-летнем) у пациентов с подтвержденной и неподтвержденной ИБС с построением кривых Каплана-Майера (глава 4).

В главе 5 изложены результаты однофакторного и многофакторного анализа прогностической значимости изученных признаков на 1-м и 2-м этапах наблюдения для всей когорты и лиц с подтвержденной и неподтвержденной ишемической болезнью сердца и детально и поэтапно описан принцип и механизм построения и калибровки прогностических шкал на основании клинико-anamnestических данных и результатов

неинвазивных и инвазивных инструментальных методов исследования на 1-м и 2-м этапах проспективного наблюдения и сравнение их чувствительности и специфичности с помощью построения ROC-кривых.

В главе 6 представлен анализ влияния на прогноз лекарственной терапии, приверженности ей и инвазивного лечения (внутрисосудистой реваскуляризации и аорто-коронарного шунтирования) у лиц с ИБС на разных этапах наблюдения, в том числе, с учетом категории риска по разработанным шкалам с построением кривых выживаемости Каплана-Майера. Отдельно анализируется влияние реваскуляризации на прогноз у лиц с трехсосудистым поражением с вовлечением и без вовлечения основного ствола левой коронарной артерии.

В главе «Обсуждение результатов» приводится анализ полученных результатов и сопоставление их с данными цитируемой литературы. Обсуждение полученных результатов представлено очень подробно, аргументировано, приводится аналитическое сравнение с результатами других исследований данной тематики. Глава является логическим обобщающим завершением диссертационной работы и охватывает основные результаты исследования в соответствии с поставленными задачами. Убедительно обосновано, что полученные автором данные позволяют расширить возможности практикующих в амбулаторных условиях специалистов в оценке прогноза сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной стенокардией, и с помощью применения нового метода стратификации риска оптимизировать тактику ведения таких больных, сократив затраты на проведение дорогостоящих методов диагностики.

Результаты исследования обладают научной новизной и имеют большое практическое значение. Обоснованность выводов следует из подробного анализа полученных данных и логической завершенности выдвинутых положений.

По теме диссертации опубликовано 38 работ, в которых отражены основные результаты исследования. Автореферат в полной мере раскрывает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Толпыгиной Светланы Николаевны «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца» по специальности 14.01.05 «Кардиология», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, Марцевича С.Ю., представленная к защите на



**В диссертационный совет Д 208.016.01**

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по докторской диссертации Светланы Николаевны на тему: «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз при стабильной ишемической болезни сердца» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Сизова Жанна Михайловна 26.07.1959 г.р., Российская Федерация	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии) доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, мед. науки, профессор	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва) Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации», 119991, Москва, ул. Трубецкая, д 8, стр. 2, E-mail: <a href="mailto:sizova-klinifarma@mail.ru">sizova-klinifarma@mail.ru</a>	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва) заведующая кафедрой медицинской социологии, экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, директор методического центра аккредитации специалистов	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации) 1. Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т.9. – №2. – С.183-187. 2. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С., Козлова Н.В. Возможность никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т.12, №2. – С.6-11. 3. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамиева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2015. – №2 – Т.55. – С.10-15.



			<p>4. Захарова В.Л., Сизова Ж.М., Козлова Н.В. Современные возможности антиангинальной терапии в профилактике приступов стабильной стенокардии. // В сборнике: актуальные проблемы и достижения в медицине. Сборник научных трудов по итогам международной межвузовской научно-практической конференции. Некоммерческое партнерство «Инновационный центр развития образования и науки». – 2014. – С.59-62.</p> <p>5. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Безопасность, переносимость и влияние на качество жизни никорандила и изосорбида динитрата при лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца // В сборнике: Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2016. – С.47-52.</p>
--	--	--	---

Д.м.н., профессор  
Сизова Жанна Михайловна

Подпись Сизовой Ж.М. заверяю.  
Ученый секретарь ГБОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, д.м.н., профессор  
Воскресенская О.Н.



« 10 » 02 2017г

« 10 » 02 2017г