ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Толпыгиной Светланы Николаевны на тему: «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 темы

Длительная история исследований, посвященная анализу особенностей течения ишемической болезни сердца все еще не дает ответы на все имеющиеся в данной области вопросы. Между тем, появление новых медикаментозных вмешательств с одной стороны, и совершенствование методик реваскуляризации, с другой, делает вопросы индивидуализированного отбора для вмешательств еще более актуальными. Еще одной стороной вопроса является тот факт, что если закономерности развития неблагоприятных исходов стабильной ишемической болезни сердца при ее «естественном» течении достаточно хорошо изучены, остается неизвестным, как повлияло внедрение новых лекарств и вмешательств на отдаленные исходы заболевания. В то же время, внедрение малоинвазивных рентгеноэндоваскулярных методик происходит достаточно активно, часто без наличия сколько-нибудь значимых доказательств их положительного влияния на смертность. В этих условиях есть опасение, что общественное здравоохранение может нести неоправданно высокую экономическую нагрузку. Кроме того, значимое влияние начинают оказывать побочные эффекты такого агрессивного лечения, как увеличение числа кровотечений (из-за увеличения больных, длительное время находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии) и тромбозов стентов, приводящих к развитию инфаркта миокарда 4-го типа, как известно, являющегося наиболее клинически тяжелой формой инфаркта миокарда.

До настоящего времени за кадром исследований оставался вопрос о том, какие факторы влияют на ближайшие и отдаленные исходы заболевания, что также является принципиальным моментом для планирования мероприятий, увеличивающих продолжительность жизни популяции в целом. Таким образом, тема диссертационного исследования Толпыгиной С.Н. представляется весьма актуальной.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования Толпыгиной С.Н. состоит в том, что в длительном проспективном исследовании, выполненном на когорте больных, включенных в регистр, выявлены факторы, на основании которых возможно среднесрочное и долгосрочное прогнозирование течения заболевания. При этом, оказалось, что эти признаки можно зарегистрировать уже при первом обследовании больного. С течением времени существенное значение приобретают тяжесть хронической сердечной недостаточности и коморбидные заболевания. Подтвердилась роль атеросклеротического аортального стеноза. Его наличие было столь же прогностически неблагоприятно, как и обнаружение при коронароангиографии стеноза ствола левой коронарной артерии. На основании клинических данных и результатов неинвазивных инструментальных исследований разработаны прогностические шкалы для стратификации больных стабильной ИБС на группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, применимые как для среднесрочного, так и долгосрочного прогнозирования.

Значимость полученных результатов для науки и практики и степень их внедрения

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную ценность для науки и практики, поскольку позволили выявить изменение с течением времени прогностического значения ряда факторов. Возрастающее со временем неблагоприятное влияние на прогноз наличия и тяжести хронической сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваний легких и хронической болезни почек, и, особенно, аортального стеноза, требует их ранней диагностики и адекватного лечения.

Разработанные прогностические шкалы, базирующиеся на клинико-анамнестических данных и результатах доступных в условиях практического здравоохранения неинвазивных методов исследования, таких как ЭКГ и эхокардиография, позволяют стратифицировать больных стабильной ИБС на группы риска для выбора оптимальной тактики обследования с направлением на ангиографию и инвазивное лечение пациентов, у которых выполнение реваскуляризации может улучшить прогноз жизни. Внедрение разработанных клинико-инструментальных шкал в работу врачей практического здравоохранения позволит снизить затраты на проведение неоправданных, с точки зрения улучшения прогноза, дорогостоящих инвазивных диагностических и лечебных процедур.

Выявленный в работе факт получения значительной частью пациентов стабильной ИБС на амбулаторном этапе «неоптимальной» лекарственной терапии при высокой приверженности лечению свидетельствует о недостаточной частоте назначения препаратов, способных улучшить прогноз, врачами поликлиник, диктует необходимость устранения выявленных недостатков.

Результаты работы внедрены в научно-практическую работу отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ и клиническую работу научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги»; получено два патента на изобретение.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационное исследование Толпыгиной С.Н., выполненное по специальности 14.01.05 «Кардиология», полностью соответствует этой дисциплине. Работа состоит из стандартных разделов и включает введение, обзор литературы, характеристику когорты больных, описание применявшихся методов исследования, включая статистический анализ, изложение результатов собственного исследования, их обсуждение, выводы, практические

рекомендации и список 244 литературных источников. Работа изложена на 331 странице, иллюстрирована 119 таблицами и 80 рисунками, имеет 8 приложений.

Во введении обоснованно, логично и на высоком научном уровне изложена актуальность выбранной соискателем темы исследования. Цель диссертационной работы сформулирована четко, задачи конкретны, полностью соответствуют цели исследования. Корректно и полно представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 – обзор литературы - представляет собой подробный и анализ данных по теме диссертационной работы. Обзор написан литературным языком, в нем достаточно подробно изложена история и современное состояние проблемы прогнозирования риска при стабильной ишемической болезни сердца, существующих методах, интегральных моделях и шкалах для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений с использованием инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Глава 2 – содержит в себе описание плана исследования и примененных в работе клинических, инструментальных, лабораторных и инвазивных методов обследования, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. План исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы. В рамках данного исследования автором работы был разработана структура регистра, создана электронная база данных и специализированная анкета, установлен жизненный статус больных при среднесрочном (4-летнем) и долгосрочном (7-летнем) наблюдении, проведен амбулаторный прием пациентов на обоих этапах наблюдения. Описан примененный в работе статистический аппарат.

В главах 3-6 приведены результаты собственного исследования, основанные на большом клиническом материале, включившем результаты обследования 641 пациентов, поступивших с направительным диагнозом стабильной ИБС для проведения коронароангиографии в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с 2004-2007гг. У 541 из 641 пациентов диагноз ишемической болезни сердца был верифицирован на основании данных коронароангиографии и дополнительного анализа при наличии неизмененных и малоизмененных

коронарных артерий. Высокий процент отклика больных обеспечивает надежность результатов проспективного наблюдения и проведенного анализа его данных.

В главе 3 приведены подробные клинико-демографические характеристики пациентов с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом ИБС, и данные применявшихся методов исследований (лабораторных и инструментальных) и анкетирования. Подробно и наглядно изложен протокол и этапы проведения исследования, описаны критерии включения и исключения. Исследование имеет ретро- и проспективную часть, в которой получен высокий (92%) отклик участников при долгосрочном наблюдении. В той же главе представлена характеристика лекарственной терапии больных на разных этапах (догоспитальном, госпитальном и амбулаторном через 4 и 7 лет после выписки).

В главе 4 Представлена сравнительная информация о достижении первичной (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) и вторичной (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, реваскуляризация любого сосудистого бассейна) конечных точек на двух этапах наблюдения (4-летнем и 7-летнем) у пациентов с подтвержденной и неподтвержденной ИБС .

В главе 5 представлены результаты анализа прогностической значимости факторов на 1-м и 2-м этапах наблюдения для всей когорты и лиц с подтвержденной и неподтвержденной ишемической болезнью сердца и детально описан механизм построения прогностических шкал на основании клинических данных и результатах неинвазивных инструментальных методов исследования с учетом и без учета данных коронароангиографии на 1-м и 2-м этапах проспективного наблюдения и сравнение их чувствительности и специфичности.

В главе 6 представлен анализ влияния лекарственной терапии и инвазивного лечения на прогноз, в том числе с учетом категории риска по разработанным шкалам.

Глава 7 посвящена обсуждению результатов исследования, включает сопоставление полученных автором результатов с данными международных и российских исследований сходной тематики. Из обсуждения вытекают основные положения, выносимые на защиту.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Значительное число наблюдаемых в регистре больных, объем собранных по единому протоколу клинических данных и примененные в работе методы статистического анализа, включая многофакторный метод логистической регрессии и метод скользящего анализа для валидации предложенных шкал, делают обоснованными и полностью достоверными положения диссертационной работы Толпыгиной С.Н.. Результаты работы позволили сформировать применимый на практике простой инструмент оценки риска у больных хронической ишемической болезнью сердца. Выделены заболевания, регистрация и, возможно, раннее лечение которых может потенциально улучшить прогноз у больных стабильной ИБС.

Диссертация соответствует специальности 14.01.05 «Кардиология». Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, четко отражают суть проведенной исследовательской работы.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет, однако есть необходимость получить ответ на следующие вопросы:

1. Представляет особый интерес группа лиц с «ранней ИБС», среди которой, как считается сегодня, имеет особое значение выявление лиц с наследственными заболеваниями, такими как семейная гиперлипидемия. Были ли подобные больные в данном исследовании, учитывая, что в целом в работе зарегистрировано 44% больных, имевших отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.?
2. Можно ли на основании данных, полученных в диссертационной работе выделить критерии оценки качества ведения на госпитальном и амбулаторном этапах лечения больных ИБС, фиксируя которые можно улучшить результаты лечения.

Заключение

Диссертационная работа Толпыгиной Светланы Николаевны на тему «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца» по специальности 14.01.05 «Кардиология» при научном консультировании д.м.н., профессора, Марцевича С.Ю., представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, решающим важную для науки и практики проблему прогнозирования течения и вероятности развития осложнений стабильной ишемической болезни сердца с помощью разработанных автором клинико-инструментальных шкал. По своей актуальности, несомненной научной новизне и высокой значимости полученных результатов для практического здравоохранения диссертационная работа Толпыгиной С.Н. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Толпыгина С.Н. достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - «Кардиология».

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий первичным сосудистым
отделением
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Городская клиническая
больница №51 Департамента здравоохранения
г.Москвы; 121309, Москва, ул. Алябьева, д 7/33,
E-mail: gkb51@zdrav.mos.ru

Затейщиков
Дмитрий Александрович

Подпись профессора, д.м.н., Затейщикова Д.А.
заверяю
Заместитель главного врача по кадровым
вопросам

Мартон А.Е.

02 мая 2017г.

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 Толпыгиной Светланы Николаевны на тему: «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз при стабильной ишемической болезни сердца» по специальности 14.01.05 – кардиология, мед.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 предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Затейщиков Дмитрий Александрович 24.09.1961 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, профессор	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента Здравоохранения города Москвы	Заведующий первичным сосудистым отделением	1. Бражник В.А., Затейщиков Д.А. Использование биомаркеров некроза для ранней диагностики инфаркта миокарда в современных условиях. // Кардиология. – 2016. – Т.56. – №1. – С.93-98. 2. Гулиев Р.Р., Сенько О.В., Затейщиков Д.А., Носиков В.В., Упоров И.В., Кузнецова А.В., Евдокимова М.А., Терещенко С.Н., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галявич А.С., Козиолова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Шлык С.В. Левашов С.Ю., Константинов В.О., Бражник В.А., Варфоломеев С.Д., Курочкин И.Н. Применение оптимальных разбиений для

				многопараметрического анализа данных в клинических исследованиях. Мат. биол. и биоинф. 2016;11(1):46-63. 3. Maslennikov ED, Sulimov AV, Savkin IA, Evdokimova MA, Zateyshchikov DA, Nosikov VV, et al. An intuitive risk factors search algorithm: usage of the Bayesian network technique in personalized medicine. Journal of Applied Statistics. Volume 42, 2015 - Issue 1 p.71-77 4. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Чумакова О.С., Евдокимова М.А., Зотова И.В., Сидоренко Б.А. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. . – №1 – С.84-91. 5. Кочкина М.С., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Резниченко Н.Е., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н., Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Скорость распространения пульсовой волны и риск развития фатальных исходов у больных с артериальной гипертензией, перенесших

				обострение ишемической болезни сердца. // Кардиология. – 2012. – Т.52.- №2. - С.4-11.

Официальный оппонент,
Заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента Здравоохранения г. Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Затейщиков

121309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33
+7 (499) 146-81-24 gkb51.com
info@gkb51.mosgorzdrav.ru

Подпись Д.А. Затейщикова заверяю

Начальник отдела кадров

Мартон А.Е.

«08» февраля 2016 г.