

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Д. б. н. Д.В. Ребриков



« 02 »

мая

2017 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию 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 исследования

Актуальность темы диссертационной работы Толпыгиной С.Н. очень высока и не вызывает сомнений: хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти в Российской Федерации, методы диагностики и лечения ИБС за последние десятилетия претерпели ряд выраженных изменений (особенно, в результате широкого распространения хирургических процедур реваскуляризации миокарда), в связи с чем существовавшие ранее способы определения прогноза у таких больных устарели, а проблема определения значимых прогностических факторов и разработки новых прогностических шкал приобрела чрезвычайную важность. Кроме того, к настоящему времени до конца не выяснено меняется ли прогностическое значение различных факторов с течением времени или остается неизменным.

При неоспоримой важности хирургических методов лечения пациентов со стабильной ИБС, недифференцированное выполнение дорогостоящих процедур реваскуляризации всем больным является экономически нецелесообразным. Поэтому особую важность приобретает проблема выявления лиц с ИБС и наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которым проведение инвазивного лечения крайне необходимо с целью улучшения прогноза жизни.

В связи с тем, что в настоящее время нет общепринятого подхода к оценке риска при хронической ИБС, а имеющиеся в настоящее время индексы и шкалы в значительной степени утратили свою значимость, разработка способов среднесрочного и долгосрочного прогнозирования риска у больных стабильной ИБС для выбора оптимальной тактики обследования и лечения, являющаяся целью диссертационного исследования Толпыгиной Светланы Николаевны, чрезвычайно важна и актуальна.

Связь выполненной работы с планом соответствующей отрасли науки и практической деятельности

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России по теме: «Изучение факторов, влияющих на отдаленный прогноз жизни больных с различными формами ишемической болезни сердца», номер гос. регистрации 01200962758 от 18.11.2009.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и соответствует общепринятым этическим принципам. Обоснованность сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным количеством наблюдений (641 пациент, поступивший с направительным диагнозом стабильной ИБС для проведения коронароангиографии в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с

2004 по 2007гг.), применением современных методов исследований, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам, высоко информативны. Для анализа полученных данных использованы соответствующие задачам методы статистического анализа, включая метод многофакторной логистической регрессии, построение кривых выживаемости и модели пропорциональных рисков Кокса, скользящего анализа для валидации разработанных шкал. Особый интерес представляет предпринятый автором статистический подход к проверке прогностической способности, чувствительности и специфичности клинико-инструментальной шкалы, разработанной на основании результатов долгосрочного наблюдения, для прогнозирования среднесрочного риска, при которой была подтверждена «универсальность» предложенной шкалы. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, конкретны, аргументированы, полностью доказаны результатами исследования. Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендаций данной работы следует считать обоснованными и достоверными.

Научная новизна исследования, полученных результатов

Работа Толпыгиной С.Н. характеризуется несомненной научной новизной. Автором на основе длительного двухэтапного проспективного наблюдения когорты больных госпитального регистра получены уникальные для России данные о прогнозе больных стабильной ишемической болезнью сердца и факторах, определяющих его в различные периоды времени.

Выявлено непостоянство прогностической значимости ряда факторов 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, тогда как значение перенесенного инфаркта миокарда ослабевает. В то же время высокая прогностическая значимость наличия атеросклеротического аортального стеноза и стеноза ствола левой коронарной артерии сохраняется.

Впервые на основании многофакторного анализа клинических данных и результатов неинвазивных инструментальных исследований разработаны балльные шкалы как для среднесрочного, так и долгосрочного прогнозирования, позволяющие стратифицировать больных стабильной ИБС на группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и определить оптимальную тактику обследования и лечения таких пациентов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную ценность для науки и практики. Анализ полученных данных позволил установить изменение с течением времени прогностического значения ряда известных факторов, а также выявил неизвестные ранее прогностически значимые факторы, такие как наличие атеросклеротического аортального стеноза. Возрастающее со временем неблагоприятное влияние на прогноз наличия и тяжести хронической сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваний легких и хронической болезни почек, и, особенно, аортального стеноза, свидетельствует о необходимости их ранней диагностики и своевременного начала лечения.

Разработанные балльные прогностические шкалы, базирующиеся на клиничко-anamнестических данных и результатах доступных в условиях практического здравоохранения неинвазивных методов исследования, таких как электро- 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 клиничко-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, и может послужить основой для разработки мер по повышению качества лечения и его эффективности.

Результаты работы внедрены в научно-практическую работу отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ и клиническую работу научного клинического центра ОАО «РЖД».

Личный вклад автора

Диссертационное исследование Толпыгиной С.Н. имеет все признаки самостоятельной работы на всех ее этапах. Вклад автора определяется формулированием направления исследования, разработкой дизайна и плана исследования, выбором методов работы, созданием базы данных, разработкой опросников, карт пациентов регистра, работой по установлению жизненного статуса больных, сбором информации по конечным точкам наблюдения, приемом пациентов во время визитов наблюдения. Автором самостоятельно выполнен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, сбор и систематизация первичных данных, результатов статистического анализа, изложение и обобщение результатов работы, сопоставление полученных данных с исследованиями других авторов, формулирование выводов и практических рекомендаций. Толпыгина С.Н. лично готовила публикации по теме диссертации, доклады по результатам выполненной работы, заявки на патенты, проводила внедрение результатов работы в практику.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Толпыгиной С.Н., выполненное по специальности 14.01.05 «Кардиология», полностью соответствует этой дисциплине. Работа написана в традиционном стиле, хорошим литературным

языком, изложена на 331 странице, содержит 8 приложений и состоит из стандартных разделов: введения, обзора литературы, характеристики когорты больных, описания применявшихся методов исследования, включая статистический анализ, изложения результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка из 244 литературных источников (73 отечественных и 171 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 119 таблицами и 80 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, описана научная новизна диссертационной работы, отмечено прикладное значение полученных результатов. Задачи конкретны, полностью соответствуют цели исследования. Положения, выносимые на защиту представлены корректно и полно.

В обзоре литературы автор проводит детальный анализ литературных сведений по теме работы, убедительно подтверждающий ее актуальность, важность и назревшую необходимость решения поставленных задач исследования: приведена историческая справка, 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 и ограничения в их использовании в настоящее время.

В главе 2 подробно описан принцип формирования исследуемой когорты, дизайн и этапы проведения исследования (ретро- и проспективный), материал и использованные методы исследования и статистического анализа, обоснован выбор конечных точек исследования, на основании которых оценивалось прогностическое значение признаков и влияние лечения на прогноз пациентов. Дизайн исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы. В главах 3-6, суммарный объем которых составляет 152 страницы, подробно и последовательно изложены результаты собственного исследования в

соответствии с поставленными задачами. В главе 3 приведена подробная характеристика изучавшейся когорты со сравнением подгрупп пациентов с подтвержденным и неподтвержденным при выписке диагнозом ИБС. Проспективное наблюдение отличается чрезвычайно высоким откликом участников при среднесрочном и долгосрочном наблюдении – 86% и 92%, соответственно, что является редкостью для исследований такой длительности. Представлен анализ качества лекарственной терапии на разных этапах наблюдения, а также приверженности больных к терапии после выписки. Приведены данные о клинических исходах, общей и кумулятивной частоте достижения первичной и вторичной 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. В данных главах 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 ИБС. Детально и поэтапно описан принцип и механизм построения, калибровки прогностических шкал на основании клинико-anamнестических данных и результатов неинвазивных и инвазивных инструментальных методов исследования на 1-м и 2-м этапах проспективного наблюдения. Проведено сравнение чувствительности и специфичности разработанных шкал с помощью построения ROC-кривых. Отдельно анализируется влияние реваскуляризации на прогноз у лиц с трехсосудистым поражением с вовлечением и без вовлечения основного ствола левой коронарной артерии.

Обсуждение занимает 50 страниц, написано логично и последовательно. В нем подробно проанализированы и обсуждены основные результаты исследования, которые сопоставлены с данными международных и российских исследований, критически осмыслены существующие и предложенные подходы к стратификации пациентов по риску,

сформулированы ограничения проведенного исследования, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы логично следуют из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, и полностью отражены в опубликованных автором работах. Практические рекомендации логично следуют из результатов работы, корректно сформулированы и могут быть реализованы в реальной клинической практике.

Автореферат кратко отражает основное содержание диссертации.

Материалы диссертации отражены в 38 публикациях, из них: 14 – оригинальные статьи в медицинских, рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, – и отражают результаты исследования. Основные результаты диссертационной работы доложены автором на многочисленных национальных и международных конференциях и конгрессах.

Получено два патента на изобретение: RU №2524417 С2 от 27.07.2014 «Способ определения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС в течение ближайших 3 лет» и RU №2570089 С1 от 10.12.2015 «Способ определения риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС в отдаленном периоде».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Толпыгиной С.Н. могут быть использованы в условиях практического здравоохранения: врачи-кардиологи, терапевты поликлиник и стационаров могут оценивать средне- и долгосрочный прогноз у больных хронической ИБС при помощи разработанных автором прогностических клинико-инструментальных шкал – своеобразного экспресс-метода, помогающего практическому врачу выбрать оптимальную диагностическую и лечебную тактику в каждом конкретном случае на разных этапах наблюдения пациентов. Также результаты

выполненного исследования могут быть использованы в учебном процессе в составе программ высшего и дополнительного профессионального образования в рамках дисциплины «кардиология», для составления методических рекомендаций и руководств по данной специальности.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет. В диссертации встречаются орфографические и стилистические погрешности, отдельные опечатки, что не влияет на общую положительную оценку работу и не снижает ее научно-практическую ценность.

Заключение

Диссертационная работа Толпыгиной Светланы Николаевны на тему: «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз жизни при стабильной ишемической болезни сердца», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для современной кардиологии.

В диссертации Толпыгиной Светланы Николаевны решена важная современная научная проблема – прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при помощи созданных автором клинико-инструментальных шкал.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Толпыгиной Светланы Николаевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения

искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв на диссертацию Толпыгиной С.Н. обсуждён на заседании кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №15 от «24» апреля 2017г).

Заведующая кафедрой факультетской
терапии им. академика А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Шостак
Надежда Александровна

«26» апреля 2017г.

Подпись профессора Шостак Н.А. «удостоверяю»:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.б.н., доцент



 Милушкина Ольга Юрьевна

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01

При Федеральном государственном бюджетном учреждении "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Лукьянов Сергей Анатольевич, доктор биологических наук, академик РАН, Ректор 03.00.03 - «Молекулярная биология»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации	Ребриков Денис Владимирович, доктор биологических наук, проректор по научной работе 03.00.15 – генетика 03.00.03 – молекулярная биология
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Шостак Надежда Александровна Доктор медицинских наук, профессор, Заведующая кафедрой факультетской терапии им академика А.И. Нестерова
Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных	1. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва, 2012. 2. Аничков Д.А, Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к

<p>изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>клиническим рекомендациям. Клиницист 2014 №1. С. 4-8.</p> <p>3. Балаян Н.М., Шебзухова М.М., Грачев Н.С., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Гендерное сравнение клинико-ангиографических особенностей инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. <u>Вестник Российского государственного медицинского университета</u>. 2016. № 5. С. 44-50.</p> <p>4. Константинова Е.В., Шостак Н.А., Гиляров М.Ю. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта. <u>Клиницист</u>. 2015. № 1. С. 4-12.</p> <p>5. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Погонченкова И.В., Казакова Т.В. Перспективы применения цитопротекторов в пожилом возрасте на примере кальцинированного аортального стеноза и ишемической болезни сердца. <u>Рациональная фармакотерапия в кардиологии</u>. 2015. Т. 11. № 4. С. 431-437.</p> <p>6. Константинова Е.В., Шостак Н.А. Использование антикоагулянтов в кардиологии: эноксапарин натрия в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. <u>Трудный пациент</u>. 2015. Т. 13. № 7. С. 30-35.</p> <p>7. Шостак Н.А., Клименко А.А., Шеменкова В.С., Заикина Н.В. Клинический случай течения острого аллергического миокардита под «маской» инфаркта миокарда. <u>Клиницист</u>. 2015. № 1. С. 56-59.</p>
---	---

Адрес ведущей организации

Индекс	117997
Объект	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ
город	Г.Москва
Улица	ул. Островитянова
Дом	1
Телефон	(495) 434-03-29, (495) 434-61-29
e-mail	rsmu@rsmu.ru
Web-сайт	http://rsmu.ru/

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, д.м.н., доцент

О.Ю.Милушкина



10.02.2017