

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор РАН
Ребриков Денис Владимирович

«*Д.В. Ребриков*» 2021 г



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Захаровой Валерии Андреевны «Выявление лиц с высоким риском отдаленных кардиоваскулярных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Актуальность темы выполненной работы

Острый коронарный синдром (ОКС) на сегодняшний день является одной из актуальных проблем кардиологии. Задача стратификации риска у пациентов с ОКС является весьма значимой, учитывая высокие показатели смертности в этой группе больных. Несмотря на широкое распространение эндоваскулярных методов лечения, пациенты с ОКС представляют собой группу крайне неоднородную по прогнозу, так как имеют повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как, сердечная смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, как в период госпитализации, так и в последующем.

Крайне серьезной представляется проблема сочетания сахарного диабета и ишемической болезни сердца. Распространенность сахарного диабета 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба и является серьезной медицинской и социальной проблемой.

Диссертационная работа В.А. Захаровой посвящена одной из главных задач кардиологии – изучению факторов, ассоциирующихся с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в долгосрочном (36 мес.) периоде наблюдения, в т.ч. у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Существующие в настоящее время шкалы, используемые у больных ОКС, обладают высокой прогностической значимостью при оценке госпитального этапа, развития неблагоприятных событий в срок до шести месяцев и года после перенесенного индексного ОКС, однако их применение для более долгосрочных прогнозов в настоящее время требует дополнительных исследований. Вследствие чего, непрерывно происходит поиск дополнительных факторов риска, выявление и определение которых может повысить качество прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с ОКС, и, в конечном итоге, позволит существенно снизить количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в отдаленном периоде после перенесенного ОКС.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Захаровой В.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и является фрагментом исследования по теме: «Изучение различных аспектов коморбидности хронических неинфекционных заболеваний среди лиц трудоспособного возраста» на 2018-2020 гг., гос.регистрация № АААА-А18-118050390016-4 от 03.05.2018 г.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационного исследования Захаровой В.А. проведено длительное проспективное наблюдение (36 мес.) когорты пациентов с ОКС. Осуществлена комплексная оценка клинико-anamnestических, лабораторно-

инструментальных и лечебно-тактических составляющих неблагоприятного исхода в отдаленном (трехлетнем) периоде в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Впервые была выполнена оценка трехлетнего прогноза у пациентов после перенесенного ОКС в условиях инвазивного подхода и с высокой приверженностью к медикаментозной терапии, в том числе с контролем в динамике высокочувствительного тропонина I и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

Впервые посредством однофакторного, а впоследствии и многофакторного анализа выделены основные факторы, достоверно связанные с развитием сердечно-сосудистой смерти. Автором разработаны модели развития долгосрочных неблагоприятных кардиоваскулярных событий на основании комплексной оценки клинико-anamnestической и лабораторно-инструментальных составляющих для пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и пациентов с ОКС с исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Разработанные модели прогнозирования развития сердечно-сосудистой смерти для пациентов с НС, включающая наличие постинфарктного кардиосклероз (ПИКС) и уровень вчСРБ $> 4,0$ мг/л при поступлении и пациентов с ОКС с исходно сниженной ФВ ЛЖ (предикторами смертельного исхода являются: снижение ФВ ЛЖ $\leq 43,5\%$ и уровень вчСРБ $> 4,15$ мг/л при поступлении) способны эффективно стратифицировать пациента в группу лиц высокого риска. Обращает на себя внимание прогностическая модель для пациентов с НС, так как в настоящее время отсутствуют данные о предикторах смерти в данной группе больных. Такие факторы, как наличие ПИКС и повышенный уровень высокочувствительного вчСРБ, не входящие в известную шкалу GRACE 2.0, могут способствовать уточнению долгосрочного прогноза.

Достоверность и надежность полученных результатов обусловлена использованием адекватных статистических методов обработки и сомнений не вызывает.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Представленные в данной диссертационной работе результаты имеют значение для медицинской науки и практики. Получены новые данные о факторах, влияющих на развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОКС в течение трех лет наблюдения (наличие ПИКС и повышенный уровень вчСРБ). Впервые проведен анализ структуры и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов за 3 года наблюдения после индексной госпитализации с ОКС, разработаны модели развития долгосрочных неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации. Обоснована целесообразность стратификации пациентов с индексным ОКС в группу высокого риска неблагоприятных исходов.

В последующем пациенты данных групп должны более пристально наблюдаться кардиологом амбулаторного звена с целью формирования приверженности к приему терапии, своевременному выявлению осложнений и вероятных повторных экстренных госпитализаций, что позволит снизить экономические затраты в здравоохранении.

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

Диссертационная работа Захаровой В.А. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на хорошем методическом уровне. Исследование спланировано и проведено с помощью высокоинформативных методов исследования, которые позволяют решить поставленные задачи (коронароангиография, эхокардиография, контроль в динамике высокочувствительных тропонинов и СРБ, натрийуретического пептида). Объем выборки ($n=222$) является вполне достаточным, позволяет с высоким уровнем доверия относиться к сделанным выводам.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Рекомендации по конкретному использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты исследования демонстрируют необходимость стратификации пациента с ОКС в группу высокого риска развития неблагоприятных исходов в течение последующих 3 лет, рекомендуется использование математической модели прогнозирования с выявлением таких параметров, как: наличие ПИКС и уровень вчСРБ $> 4,0$ мг/л при поступлении для пациентов с НС. Для пациентов с ОКС и ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ предикторами сердечно-сосудистой смерти на протяжении 12 мес. наблюдения явились снижение ФВ ЛЖ $\leq 43,5\%$ и уровень вчСРБ $> 4,15$ мг/л при поступлении.

Результаты исследования, в т. ч. выявленные предикторы смертельного исхода после индексного ОКС, необходимо использовать в образовательном процессе при разработке лекций для студентов, клинических ординаторов, и при обучении врачей на циклах повышения квалификации.

Сформулированные в диссертации научные положения и практические рекомендации внедрены в работу клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им М.Е.Жадкевича ДЗМ».

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работы Захаровой В.А. является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 168 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 274 источника (179 отечественных и 95 иностранных источников).

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, указаны положения, выносимые на защиту.

В «Обзоре литературы» автором подробно описаны актуальные вопросы этиологии, патогенеза, а также стратификации риска у пациентов с ОКС. Обзор написан с достаточным критическим подходом, хорошим литературным языком.

Глава «Материал и методы» содержит характеристику обследованных пациентов и методы исследования, которые являются современными, высокоинформативными и могут использоваться для решения поставленных задач. Обращает внимание использование современных методик статистического анализа, в частности, многофакторного анализа.

В главе «Результаты» приведены данные о выявленных параметрах, ассоциирующихся с развитием неблагоприятных отдаленных исходах, а также приведены предикторы развития смертельного исхода у пациентов после индексного ОКС.

В главе «Обсуждение» автор сопоставляет полученные результаты с данными зарубежных работ, обосновывает выдвинутые гипотезы, а также очерчивает круг нерешенных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований.

Выводы диссертации вытекают из существа работы и полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Практические рекомендации сформулированы четко и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

В результате проверки диссертации с помощью программного комплекса «Эксперт.РАН» по полнотекстовой базе, включающей коллекции системы

«Антиплагиат» и модуль поиска «Интернет (Антиплагиат)» по состоянию на 18.04.2021г. показано, что оригинальность составляет 89,17%. После исключения корректных заимствований иных заимствований обнаружено не было.

По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций, остальные – тезисы научных кардиологических конференций и конгрессов. Опубликованные работы достаточно полно отражают основные результаты диссертации.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

Отдельные стилистические погрешности не снижают общую положительную оценку диссертации Захаровой В.А.

В качестве дискуссии предлагается вопрос:

1. Проводилось ли пациентам дополнительное обследование для выявления у них мультифокального атеросклероза? Если да, то в каком объеме?

Заключение

Диссертационная работа Захаровой В.А. «Выявление лиц с высоким риском отдаленных кардиоваскулярных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи кардиологии – выявление параметров, ассоциирующихся с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов после индексного ОКС в долгосрочном периоде наблюдения, что имеет существенное значение для практической медицины.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости

отвечает всем требованиям, в т. ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г № 842, в редакциях от 21.04.2016г № 335; от 02.08.2016г № 748 и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв на диссертационную работу Захаровой Валерии Андреевны был заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е.Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, протокол № 1 от «31» август 2021 г.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(специальность:14.01.05- кардиология),
профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

«01» сентябрь 2021г.

Подпись И. Г. Гордеева подтверждаю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент

О.М. Демина



117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
8(495)-434-31-56, www: <http://rsmu.ru> ; E-mail: rsmu@rsmu.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01

При ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

По диссертации Захаровой Валерии Андреевны на тему: «Выявление лиц с высоким риском отдаленных кардиоваскулярных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология, медицинские науки

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Лукьянов Сергей Анатольевич, доктор биологических наук, академик РАН, Ректор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя ведущей организации и составившего отзыв ведущей организации	Денис Владимирович Ребриков, 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	Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского ЛФ

Адрес ведущей организации

Индекс	117997
Объект	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
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/

Список основных публикаций работников ведущей организации в соответствующей сфере исследований в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

Основные работы

1. Качество жизни у пациентов через год после перенесенного инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией / А. С. Семиохина, Е. О. Таратухин, Н. Л. Баяндин, И. Г. Гордеев, В. И. Вечорко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. № 1. – С. 102-105.
2. Айрапетян, М.А. Гендерные особенности острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / М. А. Айрапетян, И. Г. Гордеев, Н. А. Волон // Фарматека. – 2017. – Т. 342, № 9. – С. 79-85.
3. Качество жизни пациентов в зависимости от пола и формы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / М. А. Айрапетян, Е. Е. Лучинкина, И. Г. Гордеев, Е. О. Таратухин // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. № 8. – С. 31-35.
4. Гендерные особенности поражения коронарного русла у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / М. А. Айрапетян, Н. А. Волон, В. В. Крылов, И. Г. Гордеев // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 4 (301). – С. 44-45.
5. Айрапетян, М.А. Предикторы неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у женщин молодого и среднего возраста с необструктивным поражением коронарного русла / М. А. Айрапетян, И. Г. Гордеев // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1. № 12 (349). – С. 48.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент



29.06.2021

О.М.Демина