

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Чечеткина Андрея Олеговича на диссертацию Ершовой А.И. «Атеросклероз сонных и бедренных артерий: распространенность, скорость прогрессирования, генетические факторы, значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по двум специальностям: 3.1.20. (Кардиология) и 3.1.25. (Лучевая диагностика)

Актуальность темы

Развитие визуализирующих методов диагностики не только повысило выявляемость атеросклероза и улучшило эффективность его лечения, но и позволило разрабатывать подходы к оценке сердечно-сосудистого риска (ССР). Определение коронарного кальция в коронарных артериях позволяет выявлять лиц высокого ССР. Ведущее место по доступности среди визуализирующих методов диагностики атеросклероза занимают ультразвуковые методы исследования. Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных или бедренных артериях, выявленных с помощью ультразвукового (УЗ) исследования (УЗИ), в настоящее время вошло в клинические рекомендации в качестве модификатора ССР, повышающего риск как минимум до высокого ССР. В отличие от стратификации риска, опирающейся на традиционные факторы риска (ФР), которые говорят лишь о вероятности заболевания, УЗ маркеры периферического атеросклероза свидетельствуют о уже развившемся атеросклеротическом процессе, который в большинстве случаев носит системный характер. Все это делает перспективным развитие методов реклассификации ССР с учетом данных о выраженности периферического атеросклероза.

Несмотря на наличие достаточно большого количества публикаций, посвященных связи УЗ маркеров атеросклероза сонных и бедренных артерий с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых (СС) событий, открытым оставался вопрос, как проводить градацию ССР в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса в периферических артериях. Литературные данные свидетельствуют, что ССР варьирует в зависимости от степени стеноза, протяженности атеросклеротического процесса, что указывает на необходимость дифференцированного подхода при индивидуальной оценке ССР на основании выявления АСБ в сонных или бедренных артериях. В 2020г Американское общество эхокардиографии (ASE) выпустило документ, согласно которому рекомендуется стратифицировать ССР на основании максимальной высоты АСБ. Однако их рекомендации опираются на

экспертное мнение, а не на данные исследований с глубоким математическим анализом.

Был разработан большой спектр УЗ маркеров, как каротидного, так и феморального бассейнов – это двухмерные и трехмерные параметры, характеризующие локальные атеросклеротические изменения (максимальный стеноз, максимальная высота АСБ) и атеросклеротическую нагруженность (количество, суммарная высота, суммарный стеноз, суммарная площадь, суммарный объем АСБ). Однако данных о преимуществах тех или иных параметров для прогнозирования ССР недостаточно.

Объем накопленных данных о связи атеросклероза сонных и бедренных артерий с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) весьма отличается. В основном, данные имеющихся проспективных наблюдений относятся к каротидному атеросклерозу. Вопрос связи феморального атеросклероза с ССР недостаточно изучен. Противоречивы данные о сравнении прогностической ценности каротидного и феморального бассейнов для оценки ССР.

Известно, что традиционные ФР атеросклероза ассоциированы с прогрессированием каротидного атеросклероза, и логично ожидать, что скорость изменений атеросклеротического процесса в периферических артериях может указывать на степень ССР. Однако данные о динамике атеросклеротического процесса в сонных и бедренных артериях и ее влиянии на ССР практически отсутствуют. Имеются работы, характеризующие прогрессирование толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, не всегда являющейся отражением именно атеросклероза, но ограничены данные об изменении УЗ маркеров, характеризующих АСБ сонных артерий, и отсутствуют подобные данные относительно феморальных артерий.

Поиск наиболее информативных УЗ маркеров, их пороговых значений, наиболее информативного сосудистого бассейна для определения ССР способствует развитию персонализированного подхода к профилактике ССЗ атеросклеротического генеза, выходящего за рамки оценки только традиционных ФР. Также необходимо изучать эпидемиологию атеросклероза сонных и бедренных артерий с целью понимания места применения УЗ маркеров атеросклероза периферических артерий в популяции лиц, проживающих в России. УЗ маркеры позволяют оценивать уже развившийся атеросклеротический процесс, при этом актуальным представляется поиск генетических маркеров атеросклероза с целью выявления лиц высокого ССР еще до развития первых признаков атеросклеротического процесса. Разработан ряд шкал генетического риска (ШГР), характеризующих полигенный риск развития ИБС, каротидного атеросклероза. Однако все эти

шкалы разработаны на выборках, не включавших лиц российского происхождения. Актуальным представляется оценка информативности уже имеющихся ШГР у представителей российской популяции и создание новой ШГР на российской выборке.

В диссертационной работе Ершовой А.И. на примере популяционной выборки лиц 40-67 лет одного из регионов Центральной России изучена эпидемиология атеросклероза сонных и бедренных артерий, а также ультразвуковые и генетические маркеры атеросклероза, ассоциированные с высоким ССР.

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

Диссертационная работа Ершовой А.И. отличается высокой степенью достоверности сформулированных научных положений. Важным достоинством работы является выборка исследования: ее достаточно большой размер (1102 чел.) и репрезентативность (включено >80% популяционной выборки). В работе Ершовой А.И. четко продуманы дизайн, этапы и методы исследования, которые соответствуют поставленным целям и задачам. Преимуществом работы является также наличие проспективной части исследования с оценкой конечных точек, включающих такие крупные события, как смерть от любых причин, СС смерть, а также нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, новый случай ИБС, инсульт, реваскуляризация любого сосудистого бассейна. Каждое событие, информация о котором в основном была получена при телефонном обзвоне пациентов, подтверждалось медицинскими документами. Работу отличает большой период наблюдения (5,6 лет), что внесло вклад в получение статистически достоверных данных.

Достоверность работы подчеркивает комплексная оценка атеросклероза каротидного и феморального бассейнов с помощью большинства описанных в литературе двумерных УЗ параметров: использованы УЗ маркеры, характеризующие как наибольшие локальные атеросклеротические изменения (максимальный стеноз, максимальная высота АСБ), так и атеросклеротическую нагруженность (количество, суммарный стеноз, суммарная высота АСБ).

Преимуществом работы является изучение прогрессирования атеросклероза, а именно оценка атеросклеротического процесса в динамике, через 3 года наблюдения. Был достигнут высокий отклик пациентов, пришедших на повторное УЗИ. В работе наглядно продемонстрировано, что

выборка лиц, прошедших повторное УЗИ, была репрезентативна по отношению к исходной.

Достоинство работы на методологическом уровне – четкое соответствие определения АСБ Манхеймовскому соглашению: в качестве АСБ рассматривали не только фокальное утолщение комплекса интима-медиа на $>1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда, но и фокальное утолщение стенки сосуда на $>50\%$ по сравнению с окружающими участками.

В эпидемиологических исследованиях диагноз часто устанавливается на основании данных опроса его участников, что может снижать достоверность полученных данных. В работе Ершовой А.И. проведена верификация эпидемиологического диагноза ИБС, использованы современные диагностические методы. В зависимости от предтестовой вероятности ИБС пациентов обследовали с помощью тредмил-теста, стресс-эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии, коронароангиографии. В случае перенесенного инфаркта миокарда, в соответствии с клиническими рекомендациями оценивали наличие необходимых критериев. На высоком методическом уровне проведена часть работы, посвященная созданию ШГР, ассоциированной с атеросклерозом, также очень ценной является верификация разработанной ШГР на независимой когорте больных ИБС.

В работе Ершовой А.И. проведен статистический анализ на высоком современном уровне. Особенно стоит выделить такие методы, как линейная и логистическая регрессия со смешанной L1-L2 регуляризацией, сглаживание на основе обобщенной аддитивной модели, индексы реклассификации NRI.

Полученные в работе данные проанализированы в полном объеме и соответствуют всем необходимым критериям доказательной медицины. Качественно собранный материал, современные методы статистического анализа обусловили возможность аргументированно сформулировать выводы и практические рекомендации, которые четко соответствуют цели и задачам.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Работу Ершовой А.И. отличает высокая степень новизны и практическая направленность. Впервые на примере популяционной выборки лиц 40-67 лет одного из регионов Центральной России комплексно изучена эпидемиология атеросклероза сонных и бедренных артерий. Выявление высокой распространенности периферического атеросклероза среди лиц преимущественно среднего возраста указывает на высокий потенциал применения УЗ маркеров атеросклероза сонных и бедренных артерий для определения ССР. Впервые проведено комплексное изучение атеросклероза

сонных и бедренных артерий с помощью большинства описанных в литературе двумерных УЗ параметров оценки периферического атеросклероза. Представлено распределение популяционной выборки, с учетом возраста и пола, в зависимости от выраженности атеросклероза, оцененного с помощью различных УЗ маркеров, что дает понимание об атеросклеротическом грузе в популяции лиц преимущественно среднего возраста.

Выявлены различия в перечне ФР, ассоциированных с развитием и прогрессированием атеросклероза сонных и бедренных артерий. Обнаружена связь липопротеина (а) с развитием и прогрессированием феморального атеросклероза, при отсутствии ассоциации с каротидным атеросклерозом, что позволит выделять группу пациентов, требующих более частого наблюдения за развитием и течением феморального атеросклероза.

Впервые показано, что УЗ маркеры, характеризующие наибольшие локальные атеросклеротические изменения (максимальный стеноз, максимальная высота АСБ) и атеросклеротическую нагруженность (количество, суммарный стеноз, суммарная высота АСБ), в отличие от средней толщины комплекса интима-медиа и максимальной толщины комплекса интима-медиа, равнозначно могут быть использованы для оценки атеросклероза сонных и бедренных артерий. В проспективной части исследования продемонстрировано, что точность прогнозирования ССР увеличивается при одновременной оценке каротидного и феморального атеросклероза, что является обоснованием для проведения УЗИ и сонных, и бедренных артерий для оценки ССР в практическом здравоохранении.

Продемонстрировано увеличение общей смертности, СС заболеваемости и смертности при любой степени выраженности периферического атеросклероза, при этом впервые выявлены статистически обоснованные пороговые значения УЗ маркеров атеросклероза сонных и бедренных артерий, позволяющих проводить градацию СС риска в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса.

Одним из ключевых результатов диссертационной работы Ершовой А.И. является разработка каротидно-феморальной УЗ шкалы, позволяющей достоверно прогнозировать риск смерти от любых причин и крупных СС событий. В основе шкалы лежит оценка риска развития указанных событий на основании комплексного исследования сонных и бедренных артерий с помощью двух воспроизводимых и простых при измерении маркеров: максимальной высоты АСБ и количества АСБ, характеризующих соответственно максимально выраженные локальные атеросклеротические изменения и атеросклеротическую нагруженность сосудистых бассейнов. Создание каротидно-феморальной шкалы позволило впервые разработать

метод реклассификации ССР с учетом выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий для использования в первичной профилактике. Метод отличается простотой в использовании. В основе метода лежит формула, позволяющая пересчитывать ССР, полученный согласно традиционной шкале SCORE, с помощью балла, характеризующего риск развития СС событий согласно каротидно-фemorальной шкале. Разработанный подход к реклассификации ССР позволит улучшить точность прогнозирования ССР, а, следовательно, эффективность первичной профилактики.

Впервые в России оценена воспроизводимость ранее опубликованных ШГР ИБС, разработанных на европейских популяционных выборках. Продемонстрирована низкая предсказательная способность указанных ШГР для ИБС и атеросклероза сонных и бедренных артерий у представителей российской популяции, что указывает на необходимость дальнейшего поиска совокупности вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированной с атеросклерозом у представителей российской популяции. В работе впервые на представительной выборке одного из регионов Центральной России с помощью метода эластичной сети разработана ШГР, ассоциированная с ИБС и с каротидным и фemorальным атеросклерозом. Репликация данной ШГР на независимой выборке больных ИБС повышает вероятность ее дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение.

Результаты диссертационной работы Ершовой А.И. могут быть использованы в работе врачей УЗ диагностики и врачей функциональной диагностики для измерения УЗ маркеров, необходимых для оценки ССР, а также терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, специалистов по профилактической медицине для стратификации ССР. Результаты исследования могут быть учтены при разработке клинических рекомендаций по профилактике ССЗ и УЗ диагностике артерий.

Общая характеристика работы

Диссертация Ершовой А.И. оформлена традиционно в соответствии с государственным стандартом и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и библиографический указатель, включающий 282 источника. Диссертация изложена на 282 страницах, содержит 70 таблиц и 37 рисунков.

Введение соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и содержит актуальность, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, положения, выносимые на защиту. Автор убедительно обосновывает актуальность проведенного исследования,

объективно характеризует научную и практическую значимость работы. Положения, выносимые на защиту, отражают глубокий анализ полученных результатов и соответствуют полученным выводам исследования.

Обзор литературы написан научным литературным языком, хорошо структурирован и представляет собой анализ опубликованной литературы по вопросам эпидемиологии атеросклероза сонных и бедренных артерий, роли различных УЗ маркеров каротидного и феморального атеросклероза в оценке ССР, создания ШГР, ассоциированных с атеросклерозом.

В главе «Материалы и методы» ясно и наглядно представлен дизайн исследования. Методы исследования, в т. ч. УЗ и статистические, описаны подробно.

В главе «Результаты» хорошо структурированы, детально описаны все полученные данные. Большое количество таблиц и рисунков улучшает восприятие работы.

Обсуждение результатов демонстрирует глубокое знание автором ранее опубликованной литературы, а также понимание полученных в исследовании данных.

Выводы и практические рекомендации являются логическим следствием представленных в работе результатов и обсуждения.

Автореферат и опубликованные 55 печатных работ полностью соответствуют содержанию диссертационной работы, содержат основные результаты и выводы диссертационного исследования. Автореферат содержит все необходимые разделы. Диссертация соответствует двум специальностям: 3.1.20. (Кардиология) и 3.1.25. (Лучевая диагностика).

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации, нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ершовой Александры Игоревны «Атеросклероз сонных и бедренных артерий: распространенность, скорость прогрессирования, генетические факторы, значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, член-корр. РАН Драпкиной О.М. и д.м.н., профессора Балахоновой Т.В., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.20. (Кардиология) и 3.1.25. (Лучевая диагностика), является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема в области кардиологии и лучевой диагностики по разработке

подходов к улучшению стратификации ССР с помощью УЗ и генетических маркеров атеросклероза сонных и бедренных артерий, что является важным для практического здравоохранения.

По своей актуальности, научной и практической новизне диссертация соответствует всем требованиям, которые предъявляются к докторским диссертациям, в т. ч. требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013г №842, с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №335; от 02.08.2016г №748; от 28.08.2017г №1024 и др.), а ее автор, Ершова А.И., заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.20. (Кардиология) и 3.1.25. (Лучевая диагностика).

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией ультразвуковых исследований, главный научный сотрудник, ФГБНУ "Научный центр неврологии", г. Москва, доктор медицинских наук, специальность: 14.01.11 (нервные болезни), 14.01.13 (лучевая диагностика)

Чечеткин Андрей Олегович



Подпись заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ "Научный центр неврологии", г. Москва, кандидат медицинских наук

Евдокименко Анна Николаевна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
Телефон: 8(495)374-77-76. e-mail: center@neurology.ru

Дата: «22» декабря 2021 г.

В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01)

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте докторской диссертации Ершовой Александры Игоревны на тему: «Атеросклероз сонных и бедренных артерий: распространенность, скорость прогрессирования, генетические факторы, значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений» по специальностям 3.1.20. (кардиология) и 3.1.25. (лучевая диагностика), 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)
Чечеткин Андрей Олегович, 04.10.1970, Российская Федерация	доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, доцент	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80	Заведующий лабораторией ультразвуковых исследований, главный научный сотрудник ФГБНУ "Научный центр неврологии"	<p>1. Максимова М. Ю., Чечеткин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А. Ишемический инсульт в период менопаузы у женщин: гемореологические показатели и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки. Тромбоз, гемоостаз и реология. – 2020. - №3. – С.29-38.</p> <p>2. Максимова М. Ю., Чечеткин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А. Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 25-32.</p> <p>4. Maksimova M. Y., Moskvicheva A. S., Chechetkin A. O. Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females //Human Physiology. – 2019. – Т. 45. – №. 8.</p>

				<p>– С. 821-826.</p> <p>4. Евдокименко А.Н., Чететкин А.О., Друина Л.Д., Танашия М.М. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контраст-усиленного УЗИ // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №. 4. – С. 25-33.</p> <p>5. Максимова М. Ю., Москвичева А. С., Чететкин А. О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 1. – С. 5-11.</p> <p>6. Чететкин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С., Скрылев С.И., Танашия М.М. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 47-54.</p>
--	--	--	--	---

Согласен на обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет»

Заведующий лабораторией ультразвуковых исследований,
главный научный сотрудник, ФГБНУ НЦН, д.м.н.



Чететкин Андрей Олегович

«19» Октября 2021г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НЦН, кандидат медицинских наук

Евдокименко Анна Николаевна