

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Голуховой Елены Зеликовны 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

Несмотря на большой прогресс в области кардиологии, появление новых гиполипидемических препаратов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза вносят наибольший вклад в смертность в большинстве стран мира. Наиболее перспективным направлением в борьбе с высокой сердечно-сосудистой (СС) заболеваемостью и смертностью является профилактика. Первичная профилактика ССЗ базируется на оценке суммарного СС риска (ССР). Традиционная оценка ССР, на основании которой принимается решение о назначении гиполипидемической терапии, необходимой для увеличения продолжительности жизни, включает в себя оценку только традиционных факторов риска, но не учитывает, с одной стороны, генетическую предрасположенность, с другой стороны – выраженность последствий взаимного влияния всех, известных и неизвестных на сегодняшний день, факторов риска, а именно, атеросклероза. Усовершенствование методов стратификации ССР актуально для повышения эффективности первичной профилактики, способствуя как уменьшению доли лиц, принимающих гиполипидемическую терапию, при отсутствии пользы от лечения, так и увеличению выявляемости пациентов с высоким ССР среди лиц с низким или умеренным ССР согласно традиционным шкалам оценки

риска, а следовательно, раннему и своевременному назначению эффективной гиполипидемической терапии, направленной на улучшение прогноза.

На сегодняшний день известна связь периферического атеросклероза сонных (СА) и бедренных (БА) артерий с высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза. Опубликованные ранее работы указывают на повышение ССР с увеличением выраженности атеросклеротического процесса. Однако четкие данные о градации ССР в зависимости от тяжести атеросклеротического процесса в СА или БА отсутствовали. В результате европейские клинические рекомендации предлагают относить к высокому ССР всех лиц с наличием хотя бы одной атеросклеротической бляшки (АСБ) в СА и/или БА, российские рекомендации – лиц с АСБ, сужающими просвет артерий на 25% и более, американские рекомендации предлагают проводить градацию ССР в зависимости от максимальной высоты АСБ СА. О недостаточной изученности вопроса свидетельствует большой спектр ультразвуковых маркеров, изучаемых в качестве модификаторов ССР. Кроме того, противоречивы данные о сравнении прогностической ценности субклинического атеросклероза СА и БА.

Несмотря на то, что в последнее время активно внедряется в практику оценка АСБ СА и БА как модификаторов риска, данные о распространенности периферического атеросклероза в России ограничены.

В настоящее время накоплены данные о вкладе генетических факторов в развитие атеросклероза. Вклад отдельно рассматриваемых вариантов нуклеотидной последовательности обычно небольшой, но при оценке совокупности большого количества вариантов, может быть оценен полигенный риск развития, например, ишемической болезни сердца (ИБС). Опубликован ряд шкал генетического риска (ШГР) ИБС, каротидного атеросклероза, разработанных на выборках лиц не российского происхождения, при этом воспроизводимость указанных ШГР ранее не изучалась. ШГР атеросклероза на выборках представителей российской популяции ранее не создавали.

В диссертационной работе Ершовой А.И. на примере популяционной выборки 40-67 лет одного из регионов Центральной России комплексно изучен атеросклероз СА и БА: распространенность, факторы риска развития и прогрессирования, а также его ультразвуковые и генетические маркеры для оценки ССР.

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

Следует подчеркнуть высокую степень достоверности научных положений, сформулированных в диссертационной работе. В основе работы лежит проспективное наблюдательное исследование. Дизайн, этапы и методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам. Исследование отличается достаточно большим объемом выборки: 1102 чел. Исследуемая выборка, в которую вошло более 80% исходной популяционной выборки, свидетельствует о ее репрезентативности. Повторное ультразвуковое исследование (УЗИ) спустя 3 года наблюдения прошли 76% участников исследования из числа тех, кому было проведено первичное УЗИ. В работе было проведено сравнение лиц, прошедших повторное УЗИ, с теми, кому повторное УЗИ не было сделано, что позволило продемонстрировать репрезентативность выборки лиц, пришедших на повторное УЗИ. Период наблюдения составил 5,6 лет, что позволило получить статистически достоверные данные.

Важным отличием от наблюдательных эпидемиологических исследований, повышающим достоверность полученных в работе результатов, является верификация эпидемиологического диагноза ИБС. Верификация проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями, отражающими подходы к диагностике ИБС.

Еще одним преимуществом представленного в диссертационной работе исследования является не просто сбор конечных точек, а подтверждение событий, соответствующих конечным точкам, медицинскими документами, содержащими всю необходимую для подтверждения диагноза информацию.

Ценной особенностью работы представляется репликация разработанной на представителях российской популяции ШГР на независимой когорте больных ИБС.

Работу отличает применение широкого спектра современных статистических методов.

Результаты исследования, полученные Ершовой А.И., проанализированы в полном объеме и соответствуют всем необходимым критериям доказательной медицины. Достаточный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации, четко соответствующие цели и задачам.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Следует подчеркнуть высокую степень новизны и практическую направленность выполненного исследования. Впервые в России комплексно изучены распространенность, факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза СА и БА у лиц 40-67 лет на примере популяционной выборки одного из регионов Центральной России. Определены статистически обоснованные пороговые значения ультразвуковых маркеров атеросклероза СА и БА, позволяющих проводить градацию ССР в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса. Продемонстрировано, что наличие начальных атеросклеротических изменений в каротидном и феморальном бассейнах может указывать на системные атеросклеротические изменения, в т. ч. поражение коронарных артерий. Показано, что ультразвуковая оценка СА и БА имеет преимущество по сравнению с обследованием одного из указанных сосудистых бассейнов.

Впервые разработана каротидно-феморальная ультразвуковая шкала на основе оценки двух ультразвуковых маркеров СА и двух ультразвуковых маркеров БА, характеризующих максимальную степень роста АСБ в просвет артерии (максимальная высота АСБ) и атеросклеротическую нагруженность

(количество АСБ) сосудистого бассейна, ассоциированная с общей и СС смертностью и развитием ССЗ преимущественно атеросклеротического генеза и их осложнений, а также повышающая точность прогнозирования риска крупных СС событий по сравнению с ультразвуковой оценкой одного из артериальных бассейнов. Впервые предложен метод реклассификации ССР, определенного с помощью традиционной шкалы SCORE, с учетом выраженности атеросклероза СА и БА. Важно отметить, что метод реклассификации позволяет проводить переоценку ССР в категорию как более низкого, так и более высокого риска, что может повысить эффективность первичной профилактики: уменьшить долю лиц с необоснованным назначением гиполипидемической терапии (при низком ССР с учетом данных УЗИ СА и БА), а также увеличить выявляемость пациентов с высоким ССР среди лиц с низким или умеренным ССР согласно традиционным шкалам оценки риска.

Впервые на представителях российской популяции изучена воспроизводимость ранее опубликованных ШГР ИБС, разработанных на европейских популяционных выборках: показана их низкая прогностическая способность, что указывает на неэффективность их использования у представителей российской популяции.

Впервые на представителях российской популяции разработана ШГР (из 24 вариантов нуклеотидной последовательности), ассоциированная с атеросклерозом СА и БА и ИБС, которая показала связь с ИБС при репликации на независимой выборке больных ИБС. Данная ШГР, после верификации ее информативности еще на одной выборке представителей российской популяции, позволит на популяционном уровне выделять категорию лиц с высоким риском развития ИБС еще до этапа развития атеросклеротического процесса.

Результаты исследования могут применяться в работе терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, специалистов по профилактической медицине для выявления лиц с высоким риском развития ССЗ

атеросклеротического генеза. Результаты исследования могут быть учтены при разработке рекомендаций по профилактике ССЗ.

Общая характеристика работы

Диссертация Ершовой А.И. оформлена по ГОСТ и состоит из стандартных разделов: включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, в том числе дизайна исследования и методов статистического анализа, изложение результатов собственного исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 282 источника. Диссертация изложена на 282 страницах, иллюстрирована 70 таблицами и 37 рисунками.

Во введении изложены цель, задачи исследования, автор аргументированно обосновывает актуальность выбранного направления исследования, характеризует научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту и представленные в диссертационной работе, отражают ключевые моменты научного поиска, их глубокий анализ и соответствуют полученным выводам исследования. В целом вводный раздел диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Обзор литературы написан литературным языком в научном стиле и представляет собой анализ современных представлений о проблеме стратификации ССР в зависимости от ультразвуковых и генетических маркеров атеросклероза СА и БА. Приведены данные об эпидемиологии каротидного и феморального атеросклероза.

В главе «Материалы и методы» четко представлен дизайн исследования, являющегося субисследованием крупного эпидемиологического исследования. Подробно описаны методы исследования, подход к сбору конечных точек, статистический анализ.

В главе «Результаты» представленная клиническая характеристика участников исследования, тщательно описаны все этапы анализа полученных данных. Большое внимание уделено обоснованию выбранных

ультразвуковых маркеров атеросклероза СА и БА и их пороговых значений для оценки ССР. Результаты работы иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

В главе, посвященной обсуждению результатов, автором сопоставляются собственные данные с результатами, полученными в других исследованиях, что служит логическим обоснованием следующих далее выводов и практических рекомендаций.

Автореферат и опубликованные 55 печатных работ полностью соответствуют основному содержанию работы, отражают основные результаты, выводы диссертационного исследования и саму суть работы. 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 двум 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 современной кардиологии и лучевой диагностики по разработке метода реклассификации сердечно-сосудистого риска с учетом выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий, что является актуальным и важным для практической медицины.

По своей актуальности, научной и практической новизне диссертация соответствует всем требованиям, которые предъявляются к докторским

диссертациям, в том числе 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 двум специальностям: 3.1.20. (кардиология) и 3.1.25. (лучевая диагностика).

Официальный оппонент

Директор ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии

им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

14.00.06 (кардиология)

профессор, академик РАН

Голухова Елена Зеликовна

Адрес: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135.

Телефон: +7 (495) 414-77-02

E-mail: egolukhova@bakulev.ru

Подпись академика Голуховой Е.З. **заверяю.**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии

им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,

доктор медицинских наук



Сокольская Надежда Олеговна

20.01.2022 г.

В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданный на базе 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 специальности 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 предоставления отзыва), адрес	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)
Голухова Елена Зеликовна, 11.01.1960, Российская Федерация	доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.00.06 – кардиология, профессор, академик РАН	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135	Директор	1. Алякин Б.Г., Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Петросян К.В., Дарвиш Н.А., Махаллиани Б.З. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии //Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т. 8. – №. 1. – С. 27-36. 2. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурич Р.С., Алякин Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Галивич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца.

				<p>Клинические рекомендации 2020 //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 11. – С. 201-250.</p> <p>3. Голухова Е.З., Жолбаева А.З., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Минашкин М.М. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74. – №. 4. – С. 245-252.</p> <p>4. Соколова Н. Ю., Голухова Е. З. Особенности течения атеросклероза каротидного бассейна после коронарного шунтирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца //Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – №. 5. – С. 98-103.</p> <p>5. Соколова Н.Ю., Бакулина А.В., Магомедова Н.М., Казановская С.Н., Голухова Е.З. Препараты быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца после операций реваскуляризации миокарда //Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11. – №. 3. – С. 222-234.</p>
--	--	--	--	---

Согласна на обработку персональных данных

Директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
академик РАН, профессор, д.м.н.

Подпись официального оппонента заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России, д.м.н.

Handwritten signature

Голухова Елена Зеликовна

«18» *okmesdu* 2021г.



Handwritten signature

Сокольская Н.О.