

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.01 (Д 208.016.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 февраля 2022г, № 03

О присуждении Ершовой Александре Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «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) принята к защите 27.10.2022г (протокол заседания № 12) диссертационным советом 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012г.

Соискатель Ершова Александра Игоревна, 01.11.1981 года рождения, в 2012 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Биохимические показатели и структурно-функциональные особенности каротидных артерий и аорты у больных семейной гиперхолестеринемией» в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ (новое название ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии» Минздрава России), работает в должности руководителя лаборатории клиномики и по внутреннему совместительству врачом-кардиологом консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН Драпкина Оксана Михайловна, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и доктор медицинских наук, профессор Балахонова Татьяна Валентиновна, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Голухова Елена Зеликовна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (г. Москва),

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва),

Чечеткин Андрей Олегович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Шварцом Юрием Григорьевичем, заведующим кафедрой факультетской терапии, и доктором медицинских наук, профессором Чехонацкой Мариной Леонидовной, заведующей кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии имени профессора Н.Е. Штерна, указала, что диссертация Ершовой Александры Игоревны «Атеросклероз сонных и бедренных артерий: распространенность, скорость прогрессирования, генетические факторы, значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема в области кардиологии и лучевой диагностики по усовершенствованию методов стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, что способствует повышению эффективности первичной профилактики. По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической новизне, достоверности представленных данных диссертация соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением 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., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, 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).

Соискатель имеет > 100 опубликованных работ, в т. ч. по теме диссертации – 55 печатных работ, из которых 26 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (входящих в Перечень ВАК), в т. ч. 20 статей в журналах, входящих в международную базу научного цитирования Scopus, а также 2 базы данных и 27 тезисов в материалах

всероссийских и зарубежных конгрессов, научно-практических конференций. В 13 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 249 страниц.

Все заявленные Ершовой Александрой Игоревной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Ершова А.И., Мешков А.Н., Шальнова С.А., Щербакова Н.В., Андреев Е.Ю., Романчук С.В., Шутемова Е.А., Белова О.А., Бойцов С.А. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17. - № 6. – С. 56-63.

2. Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С., Хорошилова О.В., Шутемова Е.А., Белова О.А., Балахонова Т.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 34-39.

3. Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Лищенко Н.Е., Новикова А.С., Александрова Е.Л., Шутемова Е.А., Белова О.А., Рачкова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 262-270.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Везиковой Натальи Николаевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (г. Петрозаводск);

Ежова Марата Владиславовича – доктора медицинских наук, главного научного сотрудника лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (г. Москва);

Кашталапа Василия Васильевича – доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово);

Космачевой Елены Дмитриевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар);

Шапошника Игоря Иосифовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость выполненного исследования, в котором изучена эпидемиология каротидного и феморального атеросклероза в российской популяции преимущественно среднего возраста, создана шкала генетического риска (ШГР), ассоциированная с ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом сонных (СА) и бедренных (БА) артерий, а также разработан метод реклассификации сердечно-сосудистого

риска (ССР) на основе ультразвуковых параметров СА и БА. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – диагностике атеросклероза СА и БА, стратификации ССР.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в России в рамках эпидемиологического исследования проведено комплексное изучение распространенности, факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза СА и БА у лиц 40-67 лет на примере популяционной выборки одного из регионов Центральной России. Показано, что среди населения 40-67 лет наблюдается высокая распространенность атеросклероза СА и БА: у мужчин 76,4% и 54,9%, у женщин 59,1% и 28,3%, соответственно. Доля лиц с максимальным стенозом $\geq 50\%$ в СА составляет 2,7%, в БА – 1,6%.

определено достоверно более быстрое прогрессирование атеросклероза СА по сравнению с атеросклерозом БА. Установлены независимые факторы прогрессирования атеросклероза СА – возраст, мужской пол, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, систолического и диастолического артериального давления, наличие сахарного диабета, а атеросклероза БА – также и курение, повышение С-реактивного белка, липопротеина (а), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности;

выявлено, что атеросклероз СА и БА ассоциирован с общей и сердечно-сосудистой (СС) смертностью, а атеросклероз СА также и с развитием СС заболеваний (ССЗ) преимущественно атеросклеротического генеза и их осложнений;

впервые разработана каротидно-фemorальная ультразвуковая шкала на основе оценки количества атеросклеротических бляшек (АСБ) (пороговые значения в СА – 0, 1, 2, 3-4, ≥ 5 АСБ, в БА – 0, 1, 2-5, ≥ 6 АСБ) и максимальной высоты АСБ (пороговые значения в СА – 1,5 мм, 1,8 мм и 2,2 мм, в БА – 1,5 мм, 2,0 мм и 3,0 мм), которая ассоциирована с общей и СС смертностью, развитием ССЗ преимущественно атеросклеротического генеза и их осложнений, а также значимо точнее прогнозирует риск крупных СС событий и смерти от любых причин, чем ультразвуковая оценка одного из сосудистых бассейнов;

впервые разработан метод реклассификации ССР с учетом выраженности атеросклероза СА и БА, включающий перерасчет абсолютного риска СС смерти (P) по формуле: $P=0,5 \times \text{SCORE} + 0,76 \times \text{КФШ10}$, где SCORE и КФШ10 – это абсолютный риск СС смерти в ближайшие 10 лет, рассчитанный соответственно по шкале SCORE и по каротидно-фemorальной шкале;

впервые на представительной выборке одного из регионов Центральной России разработана ШГР, включающая 24 варианта нуклеотидной последовательности, ассоциированных с ИБС (площадь под кривой для прогнозирования ИБС 0,58) и с периферическим атеросклерозом, которая при репликации на независимой выборке показала значимую связь с ИБС.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

показано значение начальных атеросклеротических изменений СА и БА как индикаторов системного атеросклеротического процесса, определяющего прогноз жизни лиц трудоспособного возраста;

выявлена высокая распространенность атеросклероза СА и БА у лиц 40-67 лет и повышение риска развития ССЗ атеросклеротического генеза и СС смертности по мере увеличения степени тяжести атеросклероза СА и БА, что указывает на высокий прогностический потенциал ультразвуковых маркеров субклинического атеросклероза в отношении оценки ССР;

впервые на представителях российской популяции разработана ШГР, ассоциированная с ИБС и атеросклерозом СА и БА, которая после репликации ее информативности, позволит на популяционном уровне выделять категорию

лиц с высоким риском развития ИБС еще до этапа развития атеросклеротического процесса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана каротидно-фemorальная ультразвуковая шкала, позволяющая достоверно прогнозировать риск смерти от любых причин и крупных СС событий на основе оценки двух воспроизводимых и наиболее простых ультразвуковых параметров СА и БА (максимальной высоты и количества АСБ);

предложен метод реклассификации ССР с учетом выраженности атеросклероза СА и БА, позволяющий проводить переоценку ССР в категорию как более низкого, так и более высокого риска по сравнению с традиционной шкалой SCORE;

результаты исследования могут применяться в работе терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, врачей ультразвуковой диагностики, врачей функциональной диагностики, специалистов по профилактической медицине для выявления лиц с высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, а также учитываться при разработке рекомендаций по профилактике ССЗ; могут быть использованы в образовательных процессах кафедр и лабораторий, занимающихся вопросами первичной профилактики ССЗ и ультразвуковой диагностики артерий.

Результаты исследования внедрены в научно-практическую и образовательную работу ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, в практическую работу лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается достаточным объемом популяционной выборки (n=1102); длительным периодом проспективного наблюдения 5,6 лет; наличием верифицированного эпидемиологического диагноза ИБС; использованием

независимой когорты больных ИБС для валидации разработанной ШГР. Статистический анализ проводили с помощью среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. При анализе данных были использованы современные статистические методы: критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, линейная и логистическая регрессия, в т. ч. со смешанной L1-L2 регуляризацией, модель пропорциональных рисков Кокса, обобщенная линейная модель с логарифмом в качестве линк-функции, ROC-анализ, определение c-индекса, сглаживание на основе обобщенной аддитивной модели, индексы реклассификации NRI. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: она является основным организатором проведенного исследования, участвовала в разработке проекта и дизайна, протоколов ультразвукового исследования (УЗИ) СА и БА, организации исследования на всех его этапах, формировании алгоритма верификации ИБС, оценке информации, содержащейся в медицинских документах, подтверждающих ИБС и события, соответствующие конечным точкам. Автор занималась обучением врачей функциональной диагностики проведению УЗИ сосудов в соответствии с разработанным в исследовании протоколом, мониторингом качества проведения УЗИ, а также экспертной проверкой соответствия видеоизображений протоколам УЗИ. Автор контролировала аккуратность и точность ввода ультразвуковых данных в электронную базу данных исследования, участвовала в формировании алгоритма создания ШГР, ассоциированной с ИБС, организовывала работу по формированию независимой когорты больных ИБС, активно участвовала в статистической обработке полученного материала, занималась интерпретацией результатов и написанием статей, тезисов, а также подготовкой устных и постерных докладов по результатам диссертационного исследования.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было; четыре человека, в том числе официальный оппонент, д.м.н., доцент Чечеткин

А.О. (два устных вопроса и одно пожелание, не содержащиеся в официальном отзыве) и три члена диссертационного совета, задали по исследованию вопросы, которые не содержали критики. Соискатель Ершова А.И. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Три члена диссертационного совета и официальный оппонент, д.м.н., доцент Чечеткин А.О. задали соискателю вопросы по исследованию, которые не содержали критики; при этом два устных вопроса и пожелание оппонента Чечеткина А.О. не были указаны в официальном отзыве, а заданы были после заслушивания доклада, и также не носили критического характера. Соискатель Ершова А.И. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

На заседании 16 февраля 2022 года диссертационный совет принял решение: за новое решение актуальной научно-практической проблемы современной кардиологии и лучевой диагностики – разработку метода реклассификации ССР с учетом выраженности периферического атеросклероза, что является важным для практической медицины и вносит значительный вклад в развитие медицинской науки, присудить Ершовой А.И. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 17 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология) и 4 доктора наук по специальности 3.1.25. (Лучевая диагностика), участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Шальнова Светлана Анатольевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Бочкарева Елена Викторовна
«17» февраля 2021 г.

