

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 КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 ноября 2022г, № 17

О присуждении Жаткиной Марии Васильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Комплексный подход к неинвазивной диагностике наличия и выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий» по специальности 3.1.20. (Кардиология) принята к защите 21.09.2022 г (протокол заседания № 13) 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 11.04.2012 г.

Соискатель Жаткина Мария Васильевна, 02.08.1993 года рождения, в 2016г с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» (г. Саранск) по специальности «Лечебное дело», в 2018-2021гг работала врачом-кардиологом отделения эндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, с 2021г

работает врачом-кардиологом кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда №2 в ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» по настоящее время.

Диссертация выполнена в отделе изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний и отделе инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Драпкина Оксана Михайловна, директор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, и доктор биологических наук, профессор Метельская Виктория Алексеевна, главный научный сотрудник, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Балахонова Татьяна Валентиновна – руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва), и

доктор медицинских наук, доцент Орлова Яна Артуровна – заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (г. Москва), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук Суминым

Алексеем Николаевичем, заведующим лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, указала, что диссертация Жаткиной М.В. «Комплексный подход к неинвазивной диагностике наличия и выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. «Кардиология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи медицины – разработан новый оригинальный алгоритм неинвазивной оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза, применение которого позволит совершенствовать его диагностику у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и подозрением на ишемическую болезнь сердца, что имеет существенное значение для практической кардиологии. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям ВАК, в т. ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Жаткина М.В., заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология).

Соискатель имеет 16 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них – 7 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу научного цитирования Scopus, 1 статья в рецензируемом журнале, входящем только в Перечень ВАК, получен 1 патент на изобретение, зарегистрирована 1 база данных, и 5 тезисов, опубликованных в материалах российских и зарубежных кардиологических конгрессов, конференций и форумов. В 5 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 64 страницы.

Все заявленные Жаткиной Марией Васильевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при её 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. **Жаткина М.В.**, Гаврилова Н.Е., Макарова Ю.К., Метельская В.А., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19. – №5. – С. 163-169. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2638.

2. **Жаткина М.В.**, Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Визуальные шкалы для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. – 2021. – Т. 61. – №4. С. 46-51. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1481.

3. **Жаткина М.В.**, Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Литинская О.А., Богданова Н.Л., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №6. – С. 45-50. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4559.

На автореферат поступили отзывы от:

Рагино Юлии Игоревны – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, руководителя Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск);

Васюка Юрия Александровича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии № 1, ученого секретаря ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва);

Якушина Сергея Степановича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России (г. Рязань).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них подчеркивается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, научная новизна и практическая значимость. Отмечено, что впервые на основании комплексного подхода к изучению ассоциаций между клиническо-инструментальными, биохимическими параметрами и атеросклерозом коронарных артерий разной степени выраженности сформирован и предложен оригинальный алгоритм неинвазивной оценки коронарного атеросклероза, доступный для применения в практическом здравоохранении. Сделано заключение, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их компетентностью в области кардиологии и наличием у них достаточного количества научных публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – проблеме неинвазивной диагностики обструктивных поражений коронарных артерий и их субклинических изменений, применению ультразвуковых и других клиническо-инструментальных методов детекции коронарного и каротидного атеросклероза, оценки связи доклинических поражений артериальной стенки с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые изучен комплекс клиническо-инструментальных и биохимических параметров, и определена совокупность показателей, которые могут

применяться в широкой клинической практике для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий (КА);

установлено, что известные ультразвуковые показатели – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), проба Целермайера (ПЦ), переднезадний размер левого предсердия – применимы для оценки риска атеросклероза КА;

выявлены достоверные ассоциации значений ПЦ $<10\%$ ($p < 0,001$) и ЛПИ $<1,0$ ($p < 0,01$) с наличием атеросклероза любой степени выраженности; ПЦ $<10\%$ с субклиническим атеросклерозом КА ($p < 0,001$); сочетания ПЦ $<10\%$ ($p < 0,001$), ЛПИ $<1,0$ ($p < 0,001$) и переднезаднего размера левого предсердия $<4,2$ см ($p < 0,01$) с выраженным коронарным поражением;

определены количественные характеристики атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных (СА) и бедренных артериях (БА), которые ассоциированы с атеросклерозом КА;

предложено для оценки риска коронарного атеросклероза с помощью визуальных шкал (ВШ) определять высоту максимальной АСБ с отрезной точкой 2 мм, как для СА ($p = 0,002$), так и для БА ($p < 0,0001$), средний стеноз с отрезной точкой 25% для СА ($p < 0,0001$) и 30% для БА ($p < 0,0001$) и максимальный стеноз с отрезной точкой 45% в обоих артериальных бассейнах ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно);

разработана оригинальная ВШ общая (ВШ_{ОБЩАЯ}), которая по данным ультразвуковых визуализирующих методов, характеризующих степень атеросклеротического поражения СА и БА, позволяет определять риск наличия коронарного атеросклероза разной степени выраженности, включая субклиническое поражение;

установлена статистически значимая связь биохимических показателей крови с коронарным атеросклерозом различной степени выраженности: с наличием атеросклероза любой степени ассоциированы повышенные уровни глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) ≥ 1 мг/л, креатинина ≥ 73 мкмоль/л, сниженный уровень метаболитов оксида азота < 36 мкмоль/л; с субклиническим коронарным атеросклерозом –

сниженный уровень метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л; с наличием выраженного коронарного поражения – повышенные уровни холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности $>2,2$ ммоль/л, глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л, вчСРБ ≥ 1 мг/л и креатинина >73 мкмоль/л, а также сниженные уровни адипонектина <8 мкг/мл и холестерина липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин;

создана биохимическая модель, включающая уровни глюкозы, вчСРБ, креатинина и адипонектина, которая оказалась значима для выявления атеросклероза КА любой степени ($p < 0,001$) и выраженного поражения КА ($p < 0,001$);

сформирован оригинальный 5-ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза КА и определен необходимый набор клинико-инструментальных и биохимических показателей для каждого этапа;

показано, что использование предложенного алгоритма повышает шанс выявления коронарного атеросклероза любой степени в 12,2 раза (95% доверительный интервал: 5,1-38,0), а выраженного поражения в 13,8 раза (95% доверительный интервал: 12,3-30,2).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

в ходе исследования выявлена возможность использования известных (определяемых рутинно и доступных в практическом здравоохранении) ультразвуковых и биохимических параметров для оценки наличия и степени выраженности атеросклероза КА;

обнаружены ассоциации биохимических и инструментальных параметров с наличием и/или выраженностью атеросклероза КА, на основе которых сформированы диагностические комплексы, определены оптимальные пороговые значения показателей, показана их клиническая и диагностическая значимость. С использованием ультразвуковых характеристик АСБ в СА и БА сформирована $VШ_{\text{ОБЩАЯ}}$ для оценки риска наличия и степени выраженности коронарного поражения.

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

разработан 5-ступенчатый алгоритм, предназначенный для определения наличия и степени выраженности атеросклероза КА, который может быть использован в практическом здравоохранении для оптимизации тактики ведения пациентов и их рационального направления на инвазивные методы исследования коронарного атеросклероза;

разработанный 5-ступенчатый алгоритм диагностики коронарного атеросклероза может быть использован в работе кардиологов и терапевтов на уровне амбулаторного и стационарного звена, в работе кафедр, отделов, лабораторий научно-исследовательских и научно-образовательных учреждений, занимающихся проблемами профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Результаты исследования внедрены в научную и клиническую работу отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов (n=216), дизайном, соответствующим цели и задачам, использованием современных высокотехнологичных клиничко-инструментальных и биохимических методов – дуплексное сканирование, эхокардиография, коронароангиография, иммуноферментный анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica v.10 и SPSS v.20. При анализе данных применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера, однофакторный и многофакторный логистические регрессионные анализы, дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в организации и разработке дизайна исследования; отборе пациентов, изучении их медицинской документации

(историй болезни); определении необходимых клинических, биохимических и инструментальных исследований; участии в проведении дуплексного сканирования СА и БА, выполнении ПЦ и определении ЛПИ; формировании электронной базы и вводе данных; участии в статистической обработке и интерпретации данных; подготовке публикаций и докладов по результатам диссертационного исследования.

В ходе защиты диссертации принципиальных замечаний к выполненной работе высказано не было. Однако автору было задано несколько вопросов ведущей организацией (3 вопроса) и официальным оппонентом, д.м.н., доцентом Орловой Я.А. (1 вопрос), которые не содержали критических замечаний, а носили исключительно дискуссионный характер, и на которые соискатель дала исчерпывающие ответы.

В частности, в отзыве ведущей организации один из вопросов сформулирован так: В диссертации помимо диагностики субклинического коронарного атеросклероза предлагается поэтапный алгоритм диагностики выраженного атеросклероза КА. В настоящее время уже существует алгоритм выявления обструктивного поражения КА у лиц с подозрением на хронический коронарный синдром с оценкой претестовой и клинической вероятности. Насколько предложенный диссертантом алгоритм способен усовершенствовать известный алгоритм, а если не способен, есть ли необходимость его разрабатывать?

Соискатель Жаткина М.В. на вопрос ведущей организации ответила, что, действительно, существуют рекомендации по оценке обструктивного поражения КА, включающие оценку клинической картины, претестовой вероятности наличия ишемической болезни сердца, неинвазивных методов ее диагностики, по результатам которой решается вопрос о необходимости проведения инвазивного исследования – коронароангиографии. Однако интерпретация результатов такой оценки основывается в том числе на субъективном мнении экспертов, что нередко приводит к недооценке или переоценке вероятности обструктивного поражения коронарного русла – почти

50% коронарографий не заканчиваются процедурой реваскуляризации. Предложенный нами алгоритм сформирован на основании мультимаркерного подхода с использованием комплекса объективных визуализирующих и биохимических показателей, что обеспечивает его хорошие аналитические характеристики, он удобен для практического использования и в значительной мере минимизирует влияние субъективного фактора.

В отзыве официального оппонента, д.м.н., доцента Орловой Я.А. указано, что в целом ряде исследований для скрининга коронарного атеросклероза использовалось измерение жесткости магистральных артерий. Не считает ли соискатель, что показатель скорости пульсовой волны мог повысить достоверность неинвазивной оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза?

На вопрос оппонента соискатель ответила, что скорость пульсовой волны, безусловно, является независимым маркером сердечно-сосудистого риска, и, что в дальнейшей работе можно будет оценить возможность улучшения точности прогнозирования коронарного атеросклероза с помощью применения комплексного подхода, включающего как предложенный в настоящем исследовании алгоритм, так и показатель скорости пульсовой волны.

Также в ходе защиты диссертации 6 человек (все члены диссертационного совета) задали по диссертационной работе вопросы в рамках научной дискуссии, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Жаткина М.В. дала исчерпывающие ответы и на эти вопросы.

На заседании «30» ноября 2022 года диссертационный совет принял решение – за решение актуальной задачи кардиологии по выявлению биохимических и ультразвуковых маркеров, ассоциированных с атеросклерозом КА разной степени выраженности, и разработке на их основе ступенчатого алгоритма, позволяющего дифференцировать пациентов в зависимости от наличия и тяжести коронарного поражения, что является важным для практической медицины, присудить Жаткиной М.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, 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

«01» декабря 2022 г.