

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Санталовой Галины Владимировны на диссертацию Галимовой Лилии Фаридовны «Ранняя диагностика и оптимизация профилактики сердечно-сосудистых нарушений при семейной гиперхолестеринемии у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21 – педиатрия, 3.1.20. – кардиология

Актуальность диссертационного исследования

Среди причин сосудистого ремоделирования особое место занимает атеросклеротический процесс, ведущей причиной которого является гиперхолестеринемия. Особо следует выделить семейную гиперхолестеринемия как причинный фактор преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей молодого возраста. К сожалению, на сегодняшний день не существует единого международного критерия для диагностики семейной гиперхолестеринемии, не известна ее распространенность среди детского населения. Следует признать, что семейная гиперхолестеринемия остается недооцененным фактором сердечно-сосудистого риска у молодых людей, в диагностике которого особое клиническое значение имеет частица липопротеин (а). Повышение ее концентрации ассоциировано с высоким риском поражения сосудистой стенки и неблагоприятным течением атеросклероза. На сегодняшний день существуют лишь единичные исследования, посвященные изучению таких важных показателей как аполипопротеины А, В, липопротеин (а) у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Несмотря на то, что в 2021г в клинических рекомендациях ЕОК критерии сердечно-сосудистого риска были дополнены факторами атеросклероза сосудов и семейной гиперхолестеринемией как ключевыми факторами, алгоритм оценки коронарного риска SCORE2 по-прежнему ориентирован на определение вероятности коронарных событий у лиц старше 40 лет. Безусловно, изучение вклада семейной гиперхолестеринемии в развитие поражения сердечно-сосудистой системы уже в детском возрасте, в т.ч. и сердечно-сосудистых рисков представляется необходимым для профилактики атеросклероза и сосудистых осложнений.

К сожалению, у большинства молодых пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии нет явных клинических симптомов атеросклероза, что создает трудности ее диагностики и диагностики сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим особое внимание должно уделяться параметрам липидного обмена и внедрению комплексного подхода к оценке признаков атеросклероза в детском возрасте, который позволит своевременно определить риск сосудистой патологии у молодых людей. Именно такой подход обеспечит эффективность профилактики сердечно-сосудистых событий и раннее начало гиполипидемической терапии. Учитывая недостаточность сведений о предикторах формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, их ранняя диагностика представляется важной и необходимой для проведения своевременного лечения.

Все вышесказанное подтверждает актуальность проведенной Галимовой Л. Ф. научного исследования и делает его значимым, как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на большом фактическом материале, использованном автором в работе:

проведено сравнительное проспективное продольное когортное исследование значительного количества детей (243 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет), из них 122 ребенка с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», вошедшие в основную группу и 121 здоровый ребенок контрольной группы; спектр оцениваемых показателей достаточен для проведения полноценного анализа и выводов, сформулированных в настоящей диссертации (комплексное исследование состояния сердечно-сосудистой системы при СГХС в детском возрасте с анализом липидных, воспалительных маркеров атеросклероза и инструментальных методов, регистрирующих функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки в разрезе возрастных особенностей); использованы современные математические подходы для проведения статистической обработки материалов исследования, позволяющие выстроить прогностическую модель.

Достоверность результатов, полученных автором в ходе исследования, не вызывает сомнений и обоснована: грамотно проведенным статистическим анализом и визуализацией полученных данных с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия); применением критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, t-критерия Стьюдента, t-критерия Уэлча, U-критерия Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Тьюки, Геймса-Хауэлла, Акаике; использованием «хи-квадрат», коэффициента ранговой корреляции Спирмена, шкалы Чеддока, теста Фридмана и Уилкоксона, ROC кривой, J-статистики Юдена, метода логистической регрессии, фактора инфляции дисперсии.

Впервые представленный подход к выявлению маркеров поражения сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе позволил разработать алгоритм ведения больных с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте и программу наблюдения для ранней диагностики осложнений сердечно-сосудистой системы, персонифицированного подхода к профилактике и терапии с учетом возрастных периодов.

В результате проведенной работы Галимовой Лилией Фаридовной сформулированы выводы, отражающие значимость изучения обозначенной проблемы. Выводы и рекомендации, приведенные автором, научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и существу выполненной работы, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Автор грамотно аргументирует выявленные закономерности, проводит их анализ.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, включая 21 статью в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (в том числе 9 публикаций в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS), в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации; получено 3 патента на изобретение.

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

Научная новизна диссертационной работы Галимовой Л. Ф. не вызывает сомнений.

К основным элементам научной новизны диссертационного исследования Галимовой Лилии Фаридовны следует отнести: выявление статистически обоснованного порогового значения АпоВ/АпоА1, обладающего прогностической ценностью в отношении диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (превышение соотношения АпоВ/АпоА1 более 0,645); выявление возрастных особенностей формирования сердечно-сосудистых нарушений на основании комплексной неинвазивной инструментальной оценки состояния сосудов у данной категории детей; выявление высокой значимости наличия раннего коронарного синдрома у родителей с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией в отношении выраженного повышения липопротеина (а); определение последовательности процессов, характеризующих формирование ремоделирования сосудов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией; разработка прогностической диагностической шкалы в отношении толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в перспективе до 3-х лет; построение программы наблюдения для ранней диагностики осложнений сердечно-сосудистой системы, персонифицированного подхода к профилактике и терапии у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Все вышеизложенное особенно важно для решения вопроса как совершенствования диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, так и факторов риска сердечно-сосудистой патологии у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и кардиологии имеет выявление маркеров поражения сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе и разработка алгоритма ведения больных с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте.

Высокая оценка результатов исследования Галимовой Л. Ф. обусловлена тем, что автором разработаны и предложены методы диагностики семейной гиперхолестеринемии и прогнозирования сердечно-сосудистого риска у детей разного возраста.

Эти предложения базируются на результатах клинико-лабораторного и инструментального обследования, полученных автором лично.

Теоретические и практические результаты, установленные в работе, легли в основу разработки научно обоснованной, дифференцированной по возрасту программы наблюдения за пациентами с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом мониторинга клинических и лабораторно-

инструментальных параметров. Данная программа дает возможность оптимизировать примордиальную профилактику развития сердечно-сосудистой патологии в данной когорте больных.

Результаты исследования внедрены в практическую работу Центра липидологии для детей, кардиологического, эндокринологического, педиатрического отделений ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», педиатрических отделений ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани, Центра липидологии, кардиологических отделений ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, в практику научной и учебной работы кафедры госпитальной терапии, кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в ходе выявления и обследования детей с СГХС, были внесены в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) в Российской Федерации, а также в FHSC Global FH Registry (Глобальный регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией Европейского Общества Атеросклероза).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ведущих конгрессах и конференциях Всероссийского уровня. Кроме того, результаты исследования были неоднократно доложены автором на конгрессах международного уровня, таких как конгресс Европейского общества атеросклероза (2019, 2019, 2020, 2021), конгресс Европейского общества кардиологов (2020), конгресс Европейского совещания по гипертензии и профилактике сердечно-сосудистой системы (2018), собрании Европейского липопротеинового клуба (2018), конгрессе Европейских академий педиатрических обществ ЕАРС (2020).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 231 странице компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстрированного материала. Работа иллюстрирована 48 таблицами, 33 рисунками. Список литературы включает 259 источника, из которых 29 – отечественных и 230 – зарубежных.

Первая глава работы посвящена анализу отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме. Автор представил очень важные факты о том, что, несмотря на имеющееся большое количество работ, посвященных семейной гиперхолестеринемии, нет четких сведений о том, как относится к такому важному показателю как липопротеин (а), в частности - кому из пациентов необходимо проводить анализ, как интерпретировать результаты и необходимость коррекции повышенного уровня этого показателя; о роли высокочувствительного СРБ в прогрессировании атеросклеротического процесса и, соответственно, в возникновении сердечно-сосудистой патологии у детей с семейной гиперхолестеринемией; об истинной распространенности СГХС среди педиатрической популяции в РФ; о функции эндотелия, определяемой путем потокзависимой вазодилатации у детей с СГХС; о толщине комплекса интима-медиа как маркера субклинического атеросклероза и фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории детей; о взаимосвязи между показателями липидного профиля и сосудистой дисфункцией/ремоделированием в детском возрасте; об отсутствии однозначного мнения относительно эффективности статинов в детском возрасте.

Автором сделан вывод о том, что при СГХС в детском возрасте остается много нерешенных задач, касающихся необходимости разработки системы диагностики доклинического атеросклероза, первичной профилактики осложнений, изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявления клинико-функциональных и патогенетических особенностей СГХС, их взаимосвязи и прогностической значимости.

Обзор изложен на 34 страницах. В нем представлены современные сведения: об атеросклерозе у взрослых и детей; о роли липидных и воспалительных маркеров в генезе атеросклероза; об эпидемиологии, клинике, диагностике СГХС; о значимости исследования сосудистых нарушений, в т.ч. неинвазивных; о подходах к липидснижающей терапии при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей.

Глубокий анализ литературных данных позволил сделать вывод о необходимости проведения представленного исследования и определить его направление.

Во второй главе представлен дизайн исследования с изложением его четкого алгоритма. Значимым фактом является, что работа проводилась в рамках ведомственной программы Министерства здравоохранения Республики Татарстан при поддержке Правительства Республики Татарстан «Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у лиц трудоспособного возраста и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения».

Определены критерии включения и не включения пациентов в основную группу. В главе представлены методы комплексного клинико-лабораторного, инструментального и генетического исследования, необходимые для решения поставленных задач. Статистическая обработка результатов проведена на высоком уровне, что позволило выстроить прогностическую модель.

Третья глава посвящена оценке клинических проявлений и состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Важным фактом являются данные о семейном анамнезе детей с СГХС, включенных в настоящее исследование - выявлена 100% отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у мужчин до 55 лет, у женщин до 60 лет. Проведен подробный анализ этих заболеваний и факторов риска. У детей имели место субклиническое течение атеросклеротического процесса и у части из них сосудистые изменения. Полученные данные подтверждают наследственный характер СГХС, необходимость раннего выявления и обследования данной когорты пациентов, в т.ч. углубленного обследования сердечно-сосудистой системы.

В четвертой главе представлены сведения об уровне липидных и воспалительных маркеров в сыворотке крови у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Учитывая важную роль АпоА1 и АпоВ, в частности их соотношения, в диагностике липидных нарушений, автором была построена ROC-кривая, что в значительной степени повысило возможности диагностики СГХС в детском возрасте. Безусловным достоинством диссертационного исследования Лилии Фаридовны являются приведенные клинические примеры, в которых представлен дифференцированный подход к диагностике СГХС на основании оценки генетических вариантов, связанных с моногенными дислипидемиями. Эти примеры подтверждают опыт диссертанта как клинициста.

В главе представлены сведения о значимости определения уровня Лп(а) как одного из основных предикторов ССЗ при СГХС; о клинико-лабораторных показателях пациентов в зависимости от уровня ВЧСРБ; о состоянии эндотелия и уровне показателей липидного профиля. Полученные результаты позволили автору сделать выводы что липидный обмен, функция эндотелия и воспаление, являются звеньями одного процесса, дисбаланс которого, может привести к изменению состояния сосудов.

В пятой главе отдельно рассматривается состояние функции эндотелия при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с учетом возраста обследуемых детей. Проводится анализ корреляционной связи между концентрацией эндотелина-1, оксида азота и уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП и возрастом обследуемых детей. Это дало возможность выявить статистически значимые корреляционные связи. Автор приводит убедительные рассуждения о том, что высокий уровень оксида азота у детей СГХС является компенсаторной реакцией в ответ на гиперпродукцию эндотелина-1, являющегося одним из самых мощных вазоконстрикторов и о том, что у детей с СГХС происходят процессы формирования эндотелиальной дисфункции, находящиеся во взаимосвязи с увеличением уровня ОХ и ЛПНП в сыворотке крови.

В разделе 5.2 данной главы приводятся результаты ранее не проводимых исследований по комплексной оценке функции эндотелия, липидных, воспалительных маркеров во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием сосудов у детей с СГХС. Для оценки функции эндотелия автор использует измерение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, относящегося к «Золотому стандарту». Впервые получены сведения о дисбалансе между эндотелий-зависимыми факторами в сочетании со снижением потокзависимой вазодилатации плечевой артерии.

В шестой главе решаются очень важные вопросы, касающиеся структурно-функционального состояния сосудов, решение которых позволило провести диагностику сосудистого ремоделирования при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей в процессе проспективного 3-х летнего исследование. Актуальность такого подхода подтверждается отсутствием сведений в литературе о выявлении атеросклеротических изменений сосудов у детей. Оценка артериальной ригидности дала возможность определить повышенное давление на стенки сосудов за единицу времени среди пациентов с СГХС и предположить, что

при данном заболевании уже в детском возрасте происходит снижение эластических свойств магистральных сосудов во время сердечного выброса. Глубину исследования подчеркивает проведение корреляционных связей между показателями патологических отклонений функционального состояния сосудов, и показателями физического развития детей, липидного профиля, маркеров функции эндотелия и высокочувствительного С-реактивного белка. Полученные результаты имеют важное клинико-прогностическое значение. Они доказывают влияние нарушенного липидного обмена в отношении развития атеросклеротических заболеваний сосудов с детского возраста. Еще одним значимым этапом работы является доказательство прямой корреляционной связи толщины комплекса интимамедиа общей сонной артерии с возрастом, общим холестерином, ХС ЛПНП, эндотелином, аполипопротеином В, соотношением АпоВ/АпоА1, высокочувствительным С-реактивным белком.

Далее, Лилия Фаридовна проводит мониторинг структурно-функционального состояния сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией в течение 3-х лет у детей разного возраста. Это позволило диагностировать отрицательную динамику в структурно-функциональном состоянии сосудов у ряда пациентов, отражающую процессы ремоделирования сосудистой стенки, и прогнозировать возможный сердечно-сосудистый риск у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте. Зависимость сосудистого ремоделирования от комплекса факторов, представленных анамнестическими, лабораторными и инструментальными данными, среди больных семейной гиперхолестеринемией была доказана в процессе построения прогностических регрессионных моделей, имеющих высокое практическое применение. Далее в диссертации представлен дифференцированный подход к гиполипидемической терапии у обследованных детей и анализ динамики структурно-функционального состояния артериальных сосудов на фоне

лечения. Автор делает вывод о положительном влиянии терапии статинами (аторвастатин) на протяжении 3-х лет, позволивший стабилизировать процесс ремоделирования артериальных сосудов.

В седьмой главе представлен доказательный план совершенствования диагностических и профилактических мероприятий формирования сердечно-сосудистых нарушений при СГХС в детском возрасте, базирующийся на результатах комплексного проспективного лабораторно-инструментального исследования. Учитывая, что в РФ в настоящее время нет единого подхода к стратификации сердечно-сосудистого риска для детей с СГХС, полученные результаты имеют большое значение, т.к. в них четко обозначены показатели, указывающие на ремоделирование сосудистой стенки у данной когорты детей. Не меньшее значение имеет и предложенный план наблюдения за этими детьми, позволяющий оценить состояние артериальной стенки, зарегистрировать ранние признаки атеросклеротического ремоделирования сосудов и составить план персонафицированного наблюдения за ребенком с СГХС.

Подводя итог анализу выполненной работы Галимовой Лилии Фаридовны, хочется отметить, что автору удалось выстроить единую патогенетическую цепь, объединяющую метаболизм липидного обмена и систему функции эндотелия при гетерозиготной СГХС у детей. Это позволило в значительной степени оптимизировать персонафицированные подходы к ведению терапии таких детей.

Безусловно, полученные результаты могут являться достойной основой для дальнейших исследований, направленных на выявление новых сведений о риск-стратификации пациентов с СГХС и таргетной терапии с учетом генотипических особенностей на ранних сроках заболевания.

Заключение написано грамотно, лаконично, так, как нужно писать докторанту. Замечаний к этому разделу и к сделанным выводам нет.

Диссертация соответствует специальностям 3.1.21 – Педиатрия и 3.1.20. – Кардиология.

Автореферат соответствует материалам диссертационного исследования, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

В процессе анализа возникли некоторые вопросы, наличие которых ни в коей мере не умаляет достоинство диссертации:

1. Как Вы объясняете развитие сосудистого ремоделирования и артериальной гипертензии при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей именно в указанном Вами возрасте?

2. С учетом возможности побочных реакций на фоне лечения статинами можно ли выделить группу детей, которым, несмотря на это, статины будут назначены обязательно (исходя из результатов Вашего исследования)?

3. Был ли проведен анализ эффективности разработанной Вами программы наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в ЛПУ?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Галимовой Лилии Фаридовны на тему «Ранняя диагностика и оптимизация профилактики сердечно-сосудистых нарушений при семейной гиперхолестеринемии у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.20 – Кардиология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы, имеющее важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и кардиологии – определение факторов риска, патогенетических и функциональных характеристик формирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте, а

также разработка подходов диспансерного наблюдения за пациентами с данной патологией.

По актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, их методологическому уровню, теоретической, практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Галимовой Лилии Фаридовны соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, п.9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 г. №1786), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Галимова Лилия Фаридовна – присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Санталова Галина Владимировна

« 10 »_января 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: +78463740011, email: info@samsmu.ru, website: <https://samsmu.ru/>.

