

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора**

**Петрушиной Антонины Дмитриевны**

на диссертацию Галимовой Лилии Фаридовны на тему

«Ранняя диагностика и оптимизация профилактики сердечно-сосудистых нарушений при семейной гиперхолестеринемии у детей»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.20. – Кардиология

### **Актуальность диссертационного исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. В качестве основного фактора риска ССЗ на сегодняшний день рассматривается повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Диссертационное исследование Галимовой Лилии Фаридовны посвящено выявлению особенностей формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с семейной гиперхолестеринемией, а также разработке программы диспансерного наблюдения для данной когорты пациентов. Циркуляция высоких концентраций ХС ЛПНП уже с раннего детства в организме человека при данном заболевании приводит к высокому риску ранних сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклеротического генеза. Учитывая это, крайне важна ранняя диагностика, своевременное лечение и профилактика.

Несмотря на огромный интерес к СГХС во всем мире, связанный в первую очередь, с возможностью предотвращения атеросклероза и, соответственно, увеличению продолжительности жизни данных пациентов, в Российской Федерации не существует единого мнения относительно скрининга СГХС, оценки атеросклероза и диспансерного наблюдения в детском возрасте. На сегодняшний день, опыт ведения детей с СГХС крайне

скуден, в отечественной литературе представлены лишь единичные исследования, посвященные этой области.

Вместе с тем, связь сосудистой дисфункции с различными факторами риска, как атерогенными, так и воспалительными, в педиатрической популяции является важным вопросом и лежит в основе процессов ранней реконструкции артериальной стенки, и формирования преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Выявление патологии сосудов при СГХС на самых ранних стадиях может помочь в стратификации риска сердечно-сосудистых событий и персонифицировать терапевтические вмешательства у детей из группы риска.

Все вышеуказанное подтверждает, что диссертационное исследование Галимовой Л. Ф. на тему «Ранняя диагностика и оптимизация профилактики сердечно-сосудистых нарушений при семейной гиперхолестеринемии у детей», направленное на изучение проблемы диагностики ранних доклинических признаков поражения сердца и сосудов при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте характеризуется высокой актуальностью и значимостью для педиатрии и кардиологии.

### **Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов**

Научная новизна исследования, выполненного Галимовой Л. Ф., не вызывает сомнений.

Автор в своей работе показал, что в периоде детства клиническая картина поражения сердечно-сосудистой системы при гетерозиготной СГХС практически не выражена. В то же время на основании системного сравнения показателей липидного обмена, функции эндотелия, маркера воспаления и инструментальных методов исследования выявлены предикторы формирования сердечно-сосудистых осложнений. Впервые установлено, что у детей с гетерозиготной СГХС атерогенные сдвиги аполипопротеинов в виде увеличения аполипопротеина В, снижения аполипопротеина А1 не

зависят от возраста. Выявлено статистически обоснованное пороговое значение соотношения АпоВ/АпоА1 равное 0,645, превышение которого обладает прогностической ценностью в отношении диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте. Показано, что при наличии в семейном анамнезе у родителей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией острого коронарного синдрома до 40 лет вероятность выявления у их детей липопротеина (а) более 30мг/дл выше в 3,5 раза.

Научной новизной обладают результаты, полученные при долгосрочном (до 36 месяцев) наблюдении за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с динамической оценкой структурно-функционального состояния сосудов. Установлено не только наличие признаков сосудистого ремоделирования у детей с СГХС, но и их прогрессирование во времени. Доказаны ускоренные темпы ежегодного прироста средней скорости распространения пульсовой волны в аорте и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии для пациентов с СГХС относительно здоровых сверстников.

Проведен подробный анализ взаимосвязей между параметрами липидного обмена, функции эндотелия, высокочувствительного С-реактивного белка со структурно-функциональным состоянием сосудов.

В диссертации представлены пути коррекции выявленных изменений, а именно исследование эффективности терапии аторвастатином на параметры липидного спектра, показатели артериальной ригидности и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей с СГХС. Показан положительный эффект назначения аторвастатина в виде снижения ХС ЛПНП и среднегодового прироста толщины комплекса интима-медиа.

Диссертационная работа Галимовой Л. Ф. имеет несомненную практическую значимость. Выявленные у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией увеличение показателей артериальной ригидности, утолщение комплекса интима медиа сонной артерии,

прогрессирующие с возрастом, определяют целесообразность проведения исследования параметров сосудистого ремоделирования в детском возрасте для формирования групп риска.

Впервые для практического здравоохранения Российской Федерации представлен алгоритм наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста. Автором выделены пациенты старше 13 лет, обладающие высоким риском формирования сердечно-сосудистых заболеваний и требующие регулярного обследования.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, характеризуются высокой степенью обоснованности. Это обусловлено выборкой, достаточной для получения достоверных результатов, выбранным дизайном и методами исследования, соответствующими поставленной цели и задачам. Следует отметить, что на сегодняшний день данная работа является самым крупным на территории РФ исследованием в отношении наблюдения за пациентами с гетерозиготной СГХС среди педиатрической популяции.

В открытое проспективное исследование включено 122 пациента с гетерозиготной СГХС (основная группа) и 121 здоровый ребенок (контрольная группа) в возрасте 5-17 лет включительно. Четко сформулированы критерии включения/ не включения, описаны методики наблюдения. Применены современные клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов. Обсуждение результатов исследования аргументировано. Полученные в работе выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют цели и задачам исследования.

Таким образом, использование всеобъемлющего подхода к оценке характеристик пациентов с СГХС и детей контрольной группы позволило автору получить достоверные результаты.

### **Полнота изложения результатов научной работы в печати**

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), получено 3 патента на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация 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 источников, из которых 29 – отечественных и 230 – зарубежных.

В третьей главе собственных исследований детально представлены клиническая характеристика, семейный анамнез, анализ состояния сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления участников основной и контрольной групп. В четвертой и пятой главах дана оценка уровня липидных показателей (аполипопротеин А1, аполипопротеин В, липопротеин (а)), воспалительных маркеров (высокочувствительный С-реактивный белок) в сыворотке крови, состояния функции эндотелия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В шестой главе продемонстрированы результаты исследования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и артериальной ригидности по данным

одномоментного и проспективного 3-х летнего наблюдения у пациентов с гетерозиготной СГХС в сравнительном аспекте со здоровыми сверстниками. В седьмой главе представлено научное обоснование предложенной программы наблюдения за пациентами с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией для возрастных групп детей: 5-7 лет, 8-12 лет и 13-17 лет.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Материал изложен логично, четко. Содержание автореферата отвечает основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В качестве дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Каков, по Вашему мнению, оптимальный возраст ребенка для ранней диагностики СГХС и почему?

2. Учитывая важность и значимость проблемы, необходимо ли создание отдельного направления и подготовки специалистов липидологов для своевременной диагностики первичных и вторичных дислипидемий в детском возрасте?

3. Как, когда и по каким критериям оценивать эффективность реабилитационной терапии у детей с СГХС?

### **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 важной научной проблемы, имеющей теоретическое и практическое значение для педиатрии и кардиологии, по ранней доклинической диагностике сосудистого ремоделирования, оптимизации

обследования и стратификации риска при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте.

По актуальности, научной новизне, объёму и методическому уровню проведенных исследований, их доказательности, а также теоретической, практической значимости 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:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии и  
неонатологии Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования "Тюменский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Петрушина Антонина Дмитриевна

Подпись д.м.н., профессора Петрушиной А. Д. заверяю:  
Ученый секретарь

С.В.Платицына



« 25 »\_января\_ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54, телефон: (3452) 69-07-05, email: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru), вебсайт: <https://www.tyumsmu.ru/>.