

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Бубновой Марины Геннадьевны 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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на современные методы диагностики и лечения, продолжают лидировать по распространенности, инвалидизации и смертности населения. Среди причин летальных исходов от ССЗ первые позиции занимают ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь, причиной развития которых часто является атеросклероз.

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат нарушения липидного обмена. В 40-60% случаев дислипидемии имеют генетическую природу и проявляются как семейные нарушения липидного обмена. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – самое распространенное наследственное заболевание, сопровождающееся стойким повышением уровня холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ранним развитием атеросклероза.

Наблюдение за пациентами с СГХС, диагностика атеросклеротических ССЗ среди взрослого населения имеет четкие критерии, разработанные алгоритмы клинико-инструментального и лабораторного обследования. В противоположность этому, в работе педиатра диагноз СГХС сохраняет статус малоизвестного заболевания. В настоящее время нет ясного понимания о

поражении органов-мишеней при наследственных дислипидемиях в детском возрасте, не имеется согласованных рекомендаций по оценке развития ранних сердечно-сосудистых нарушений, не представлены алгоритмы ведения данных пациентов для улучшения прогноза. Все это свидетельствует об актуальности выполненного исследования, его научной новизне и практической ценности.

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

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций определяется грамотным протоколом научной работы, достаточным объемом клинического материала и однородности изучаемых групп пациентов. Цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют теме исследования и отражают её полное содержание. Сбор данных, их статистическая обработка и анализ выполнены на высоком методическом уровне с применением современных методов. Все перечисленное дает полное основание признать обоснованными научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, включая 21 статья 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.

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

Работа является первым обобщающим проспективным исследованием по оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов детского

возраста с гетерозиготной СГХС. В ней впервые установлены и предложены предикторы раннего поражения сердечно-сосудистой системы при доказанной гетерозиготной СГХС, а также разработаны программы для диспансерного наблюдения за детьми с данным диагнозом.

Впервые выявлены возрастные особенности формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с гетерозиготной СГХС на основании комплексного анализа показателей эндотелиальной функции, маркера воспаления, липопротеина (а), аполипопротеинов А1 и В в сочетании с неинвазивной оценкой структурно-функционального состояния сосудов.

Установлено, что у детей с гетерозиготной СГХС отмечаются атерогенные сдвиги аполипопротеинов в виде увеличения концентрации в крови аполипопротеина В и снижения содержания аполипопротеина А1, которые не зависят от возраста.

Анализ семейного анамнеза показал, что если у родителей с гетерозиготной СГХС острый коронарный синдром развился до 40 лет, то у их ребенка с гетерозиготной СГХС возрастает в 3,5 раза вероятность выявления повышенного (более 30 мг/дл) уровня атеротромбогенного липопротеина (а).

Впервые у детей с гетерозиготной СГХС установлено значимое увеличение в 3,9 раза маркера воспаления - уровня высокочувствительного С-реактивного белка относительно контрольной группы. Причем это повышение не зависит от возраста, имеет прямую связь с развитием эндотелиальной дисфункции, утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии и ускорением средней скорости распространения пульсовой волны в аорте.

Впервые на основании комплексной неинвазивной инструментальной оценки состояния сосудов у детей с гетерозиготной СГХС были выявлены признаки сосудистого ремоделирования в зависимости от возраста. Формирование ремоделирования сосудов у них характеризуется последовательно происходящими процессами: утолщением комплекса

интима-медиа общей сонной артерии с 8-12 летнего возраста и повышением артериальной ригидности – с 13-17 летнего возраста.

Впервые на основании проспективного исследования структурно-функционального состояния сосудов у детей с гетерозиготной СГХС были определены ускоренные темпы нарастания параметров средней скорости распространения пульсовой волны в аорте, характеризующиеся увеличением ежегодного прироста до 0,559 м/с/год относительно контроля (0,169 м/с/год, $p < 0,05$) и максимально выраженные в группе 13-17 лет (0,728 м/с/год).

Впервые в процессе динамического ультразвукового исследования установлен более быстрая скорость утолщения комплекса интима-медиа с ежегодным приростом в группе детей с пациентов с гетерозиготной СГХС (0,009 мм/год), чем в группе контроля (0,005 мм/год, $p < 0,05$).

Научный интерес представляет разработанное диссертантом шкала, позволяющая прогнозировать изменение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в перспективе до 3-х лет для детей в возрасте 5-17 лет включительно. Эта шкала включает: возраст, показатели липидного спектра крови, маркер воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок), параметры эндотелиальной функции (энлотелина-1 и оксида азота) и артериальной ригидности, уровни артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в диссертации Галимовой Л.Ф., имеют большую теоретическую и практическую значимость для развития медицинской науки и в частности педиатрии и кардиологии. В рамках работы была произведена систематизация и выявлены факторы риска формирования сердечно-сосудистых нарушений при СГХС в детском возрасте. Установлены особенности метаболизма липидов и липопротеидов крови у данных пациентов, включающие снижение содержания протективного апополипротеина А1 и повышение уровня атерогенных липидных фракций -

ХС ЛНП, триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеина (а). Подобные изменения определяются у детей СГХС с уже с 5-7 лет и не зависят от возраста.

Показано, что у детей с гетерозиготной СГХС наблюдается активация асептической воспалительной реакции (повышение высокочувствительного С-реактивного белка) и ее прямая связь с параметрами ремоделирования сосудов. Этот факт позволяет рассматривать исследуемый маркер воспаления как один из факторов формирования ранних сосудистых нарушений при гетерозиготной СГХС в детском возрасте.

Результатом выполненных комплексных исследований является разработка научно обоснованной и дифференцированной по возрасту программы диспансерной наблюдения за детьми с гетерозиготной СГХС. Предложенная программа включает мониторинг научно обоснованных клинических и лабораторно-инструментальных параметров и направлена на совершенствование первичной профилактики развития сердечно-сосудистой патологии при СГХС в детском возрасте.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, 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.

Во введении автором обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая

значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе I «Обзор литературы» системно и проблемно анализируются работы отечественных и зарубежных авторов, посвященных патогенезу, диагностике и лечению атерогенных дислипидемий, в том числе семейной СГХС. Обзор читается с интересом. Более 80% цитируемых работ опубликованы в последние 5-7 лет.

В главе II «Материалы и методы исследования» дана характеристика групп, описан протокол исследования и применяемые методы. Всего в исследование было включено 243 ребенка, в том числе 122 детей с семейной СГХС и 121 здоровый ребенок (контрольная группа). Исследование проходило в 2 этапа: одномоментное и продольное. В исследовании использовались современные методы обследования (традиционные и специальные). Статистическая обработка соответствует современным требованиям.

В главе III дается подробная клиническая характеристика детей с гетерозиготной семейной СГХС. Обращает на себя внимание тщательный сбор семейного анамнеза и его анализ. В главе также описаны результаты проведенного обследования сердечно-сосудистой системы путем снятия электрокардиограммы, суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии. В сравнительном аспекте представлен их анализ для пациентов с гетерозиготной СГХС и контрольной группы. Подчеркивается отсутствие в детском возрасте признаков СГХС, таких как ксантомы, ксантеллазмы, липоидная дуга роговицы, характерные для взрослых. В тоже время у детей с гетерозиготной СГХС было выявлено достоверное повышение уровня систолического АД, а также увеличение доли пациентов с «non-dippers» по диастолическому АД.

В главах IV, V, VI представлены результаты собственных исследований по оценке параметров липидного и аполипопротеинового спектра крови (аполипопротеин А1 и В, липопротеин (а)), функциональной активности

эндотелия, высокочувствительного С-реактивного белка во взаимосвязи с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и показателями артериальной ригидности.

Диссертационную работу выделяет наличие раздела по проспективному 3-хлетнему наблюдению за детьми с СГХС и здоровыми участниками. В данном разделе представлены результаты наблюдения за пациентами, тщательного анализа динамики скорости распространения пульсовой волны в аорте и толщины комплекса интима-медиа на каждом запланированном визите.

Протокол исследования предусматривает сравнительную оценку изучаемых показателей не только между участниками основной и контрольной групп, но и в разных возрастных подгруппах детей с гетерозиготной СГХС. В результате чего получена новая уникальная информация о процессах формирования сердечно-сосудистых нарушений по мере взросления ребенка.

В главе VII автором представлена программа по диспансерному наблюдению, разработанная для детей с гетерозиготной СГХС. Она явилась итогом многолетнего научного труда. В программе научно обоснован порядок проведения клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования ребенка в разные возрастной период его жизни. Данная программа есть первая попытка разработать в РФ алгоритм диспансерного наблюдения при СГХС в детстве возрасте.

В «Заключении» автор кратко излагает, анализирует и обсуждает полученные результаты исследования в сопоставлении с современными исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

В ходе научной работы все поставленные задачи были успешно решены. Выводы диссертации являются логичными и обоснованными, полностью соответствуют цели и задачам исследования, отражают основные ее положения. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Галимовой Л. Ф. нет.

Во время ознакомления с диссертацией возник следующий вопрос, не снижающий научно-практической ценности работы:

1. С чем Вы связываете патологические изменения в структурно-функциональном состоянии сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 13-17 лет?

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 актуальной клинической и научной проблемы по созданию нового подхода, направленного на прогнозирование ранних сердечно-сосудистых нарушений, включая скорость ремоделирования сосудов, у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией для обоснования предложенной программы мониторинга за данной когортой пациентов, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и кардиологии.

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 степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д. м. н., профессор

Бубнова Марина Геннадьевна



Подпись д.м.н., профессора Бубновой М.Г. заверяю

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
к. м. н.

Поддубская Елена Александровна



«4» марта 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; +7 (495) 623-86-36,
e-mail: gnicpm@gnicpm.ru, официальный сайт: <https://www.gnicpm.ru>.