

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

16.01.2024 № 02-05-1237/24  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

1

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального  
директора  
по научной работе Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации доктор  
медицинских наук, профессор  
академик РАН

  
«16» января 2024 г.  


## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Галимовой Лилии Фаридовны на тему: «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 темы диссертационной работы

Научное исследование Л.Ф. Галимовой посвящено решению важной для педиатрии и кардиологии проблемы оптимизации ранней диагностики и стратификации риска ремоделирования сердечно-сосудистой системы при семейной гиперхолестеринемии у детей, а также обоснования пациент-ориентированных рекомендаций, направленных на предотвращение прогрессирования данной патологии. Семейная

гетерозиготная гиперхолестеринемия, являясь не столь редким заболеванием в популяции, часто диагностируется на достаточно продвинутой, необратимой стадии поражения сердца и сосудов, становясь причиной инвалидизирующих и потенциально летальных патологических состояний у лиц трудоспособного возраста. Данная ситуация в последние годы привела к повышению научного и практического интереса к исследованию этой патологии, относящейся к группе генетических заболеваний и сопровождающейся нарушениями липидного обмена, в первую очередь повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, практически с рождения, обуславливая многократный рост риска преждевременного атеросклероза сосудов. Очевидно, что своевременная диагностика, основанная на информации о возраст-зависимых изменениях в органах, являющихся мишенью атерогенных фракций липидного спектра крови, необходима для осуществления раннего таргетного терапевтического вмешательства, направленного на снижение темпов прогрессирования атеросклероза, предотвращение необратимого сосудистого ремоделирования и связанных с ним потенциально фатальных событий. Учитывая врожденный характер патологии, следует предполагать дебют сосудистых изменений в детском возрасте. В настоящее время, однако, выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в целом в Российской Федерации составляет около 1%, имея спорадический характер в отношении детской популяции. Данные научной литературы свидетельствуют о недостаточном числе систематических исследований данной патологии у детей и подростков, практически отсутствуют данные наблюдений относительно возраста и характера старта атеросклеротического поражения сосудов, темпов прогрессирования и факторов, оказывающих влияние на данные процессы у детей и подростков. Крайне актуальны диагностика и проведение профилактических мероприятий при семейной гиперхолестеринемии уже

с периода детства. Также следует подчеркнуть, что, несмотря на существующие рекомендации, анализ безопасности и результативности гиполипидемической терапии статинами с фокусом на возрастные особенности продолжает сохранять высокую практическую значимость. Таким образом, диссертационное исследование Л.Ф. Галимовой, посвященное оптимизации процесса выявления сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в детском возрасте, и позволяющее разработать алгоритм наблюдения за данной когортой пациентов с учетом возрастных особенностей, прогнозировать вероятность формирования ремоделирования сосудов, оценить эффективность терапевтических мероприятий, является актуальным и перспективным научным исследованием и представляет высокую научную и практическую значимость для педиатрии и кардиологии в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Л.Ф. Галимовой, базируются на фундаментальных положениях, концепциях, гипотезах и подходах к оптимизации прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей и подростков, сделанных на основании комплексного исследования клинических, функциональных, биохимических маркеров, а также генетических детерминант. Выборка пациентов достаточна для получения достоверных результатов, избранный дизайн и методы исследования корректны, соответствуют поставленной цели и задачам, что в целом характеризует высокий уровень обоснованности и достоверности проведенного исследования.

Диссертантом корректно сформулирована цель исследования, в соответствии с актуальностью и степенью разработанности темы, поставленные задачи позволяют в полной мере реализовать цель исследования.

Объем выборки достаточный, в проспективное клиническое когортное исследование в соответствии с четко сформулированными критериями включения /не включения включены 243 ребенка в возрасте 5-17 лет, из них 122 пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Не включение в основную группу детей с состояниями/заболеваниями, ассоциированными с вторичной дислипидемией, в том числе с сахарным диабетом, ожирением, позволило автору оценить собственно эффект липидных нарушений при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии на показатели сосудистого ремоделирования. Работа выполнена в сравнительном дизайне с включением сопоставимой по численности группы сравнения (121 здоровый ребенок), а также проведено сопоставление полученных результатов с референсными значениями изучаемых параметров. Эффективность и безопасность терапии статинами детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией изучена в клинико-фармакологическом трехлетнем сравнительном нерандомизированном исследовании.

В диссертационном исследовании использован широкий спектр методик клинического, генетического, лабораторного и инструментального обследования, как соответствующих актуальным клиническим рекомендациям по семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, так и инновационных. При этом следует отметить научную обоснованность выбора показателей липидного обмена (включая аполипопротеины А и В, липопротеин (а)), биомаркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок) и функции эндотелия (эндотелин-1, оксид азота), параметров ремоделирования сосудов

(толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, показателей артериальной ригидности).

Использованы адекватные задачам статистические методы, учтены ключевые потенциально влияющие на результаты факторы. Заранее предопределен анализ по возрастным группам и полу. Применен ROC-анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой, получен порог отсечения отношения аполипопротеин В/аполипопротеин А для диагностики гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. По результатам логистической регрессии построена прогностическая шкала оценки динамики в течение трех лет толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на национальных и международных конгрессах и конференциях, представлены в 31 публикации, включая 21 статью в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 9 публикаций в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus), получено 3 патента на изобретение.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

Диссертационная работа полностью соответствует паспортам специальностей 3.1.21. Педиатрия и 3.1.20. Кардиология.

### **Научная новизна и достоверность исследования и полученных результатов**

Диссертационная работа Л.Ф. Галимовой характеризуется несомненной научной новизной. На основе проведения возрастной

периодизации исследуемой когорты детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией автором установлены возрастные особенности формирования сердечно-сосудистых нарушений, базирующиеся на комплексном анализе показателей липидного обмена, маркеров воспаления и функции эндотелия, параметров структурно-функционального состояния сосудов. Половые различия изучаемых параметров не обнаружены.

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией по сравнению с контрольной группой здоровых детей установлены атерогенные сдвиги аполипопротеинов (увеличение аполипопротеина В, снижение аполипопротеина А) и увеличение уровня маркера воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка), которые не зависят от возраста.

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией продемонстрирована прямая связь высокочувствительного С-реактивного белка с параметрами функции эндотелия и ремоделирования сосудов (толщиной комплекса интима медиа общей сонной артерии и средней скоростью распространения пульсовой волны в аорте), что позволяет рассматривать его в качестве фактора риска формирования сосудистых нарушений.

На основании неинвазивной инструментальной оценки состояния сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выявлены признаки сосудистого ремоделирования в зависимости от возраста: утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии - с 8-12 летнего возраста, повышение артериальной ригидности – с 13-17 летнего возраста.

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией по сравнению с контрольной группой в трехлетнем проспективном

исследовании установлены ускоренные темпы прогрессирования ремоделирования сосудов - ежегодного прироста скорости распространения пульсовой волны в аорте (0,559 против 0,169 м/с/год,  $p < 0,05$ ) и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (0,009 мм/год против 0,005 мм/год,  $p < 0,05$ ), со стагнацией темпов прогрессии при применении терапии статинами.

В целом следует подчеркнуть уникальность и существенную новизну проведенного Л.Ф. Галимовой исследования, как пионерского в российской педиатрической популяции с точки зрения многофакторного подхода к изучению процессов атеросклеротического ремоделирования сосудов при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в возраст-ассоциированном аспекте, с уточнением последовательности каскада нарушений, обусловленных действием атерогенных фракций липидов, развития эндотелиальной дисфункции и воспаления с последующим развитием патологии структуры и функции заинтересованных сосудов.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Диссертационное исследование Л.Ф. Галимовой имеет высокую научную и практическую значимость. Автором установлено, что при отсутствии клинических признаков заболевания у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией отмечаются нарушения в метаболизме липидов: снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеина (а). Выявленные нарушения определяются уже с 5-7 лет и не зависят от возраста.

Обосновано пороговое значение отношения аполипопротеин В/аполипопротеин А1 (0,645), превышение которого позволяет

диагностировать гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию в детском возрасте.

Полученные данные о прогрессировании сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с увеличением возраста позволили обосновать целесообразность исследования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и скорости распространения пульсовой волны в аорте с целью своевременной диагностики сердечно-сосудистых нарушений.

Практическому здравоохранению предложена прогностическая шкала для оценки трехлетней динамики толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, включающая возраст, показатели липидного обмена, воспаления, эндотелиальной функции, артериальной ригидности, артериального давления.

Важнейшим аспектом практической значимости исследования является научное обоснование и разработка дифференцированной по возрасту программы наблюдения за детьми с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учетом мониторингования клинических и лабораторно-инструментальных параметров в каждом возрастном периоде с целью совершенствования первичной профилактики развития сердечно-сосудистой патологии в данной когорте больных.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Все результаты диссертационной работы Л.Ф. Галимовой имеют практическое применение. Автором сформулированы обоснованные рекомендации по ранней диагностике и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, включающие спектр биохимических и инструментальных исследований для детей и подростков в соответствии с их возрастным периодом. Рекомендации, разработанные диссертантом,



используются в работе врачей Центра липидологии для детей, кардиологического, эндокринологического, педиатрического отделений ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» и ряда других детских больниц Республики Татарстан.

Результаты, полученные автором, могут быть применены в практической деятельности педиатрических, кардиологических отделений стационаров, амбулаторно-поликлинических учреждениях, центрах липидологии в рамках своевременной диагностики сердечно-сосудистых нарушений и динамического наблюдения пациентов с гетерозиготной СГХС. Данные проведенного исследования также могут быть использованы в учебном процессе программ высшего профессионального образования по дисциплинам «Педиатрия» и «Кардиология».

#### **Оценка содержания и общая характеристика диссертации**

Диссертационное исследование Л.Ф. Галимовой целостно, имеет традиционную структуру, включает 231 страницу компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Список цитируемой литературы включает 259 источников, в том числе 29 отечественных и 230 - зарубежных. Диссертация содержит 48 таблиц и 33 рисунка, описание клинических случаев, дополняющих и иллюстрирующих ее текст.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, четко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

Глава «Обзор литературы» включает детальное освещение проблемы. Автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных эпидемиологии, факторам риска, диагностике и лечению семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, характеризует методы лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования при данной патологии, представляет полный спектр информации по современным критериям диагноза семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей и подростков, подчеркивая недостаточное число исследований в педиатрической группе пациентов. В обзоре литературы выделены нерешенные вопросы и обоснована необходимость продолжения исследований семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. В главе «Методы исследования» дана характеристика пациентов основной и контрольной групп, представлены критерии включения и исключения, дизайн исследования.

Результаты исследования изложены строго в соответствии с поставленными задачами. Автором последовательно анализируются клинические и биохимические характеристики детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, включая уровни атерогенных липидных фракций и маркеров воспаления в разных возрастных группах. Далее в логической последовательности следуют изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, характеристик структурного и функционального ремоделирования сосудов в возрастном аспекте. В последующем представляется целесообразной внешняя валидация разработанной автором прогностической шкалы оценки толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Л.Ф. Галимовой представлены результаты сравнительного лечения статинами детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией,

свидетельствующие о возможности стагнации процессов атеросклеротического поражения сосудистой стенки с отсутствием патологического прогрессирования данного процесса на фоне гиполипидемической терапии по сравнению с естественным течением заболевания без применения терапии. Отличительной сильной стороной изложения результатов является формулирование краткого резюме в конце каждого раздела в форме аргументированного обсуждения полученных результатов. Автор не только сопоставляет собственные результаты с литературными данными, но и представляет концептуальные взаимосвязи липидных нарушений, активации воспаления, эндотелиальной дисфункции, прогрессирования ремоделирования сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста.

В Заключении автором представлен краткий анализ проведенного исследования с фокусом на основных полученных результатах, приведено обсуждение и обозначены перспективы дальнейшей разработки исследуемой проблемы. Важной частью данного раздела является представление аргументированного алгоритма диспансерного наблюдения детей с данной патологией в соответствии с возрастной периодизацией и учетом выявленных в каждом возрастном периоде расстройств, свидетельствующих о степени поражения сосудов. Данные рекомендации являются новыми и, несомненно, имеют важное значение для практического здравоохранения.

Выводы обоснованы и сформулированы на основании представленного фактического материала и соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

В процессе изучения представленной диссертационной работы в порядке научной дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Проводился ли анализ изучаемых параметров, в том числе в динамике при трехлетнем проспективном наблюдении, в зависимости от выявленного генотипа? Какое значение, по мнению автора и литературным данным, может иметь генотип для развития и темпов прогрессирования сосудистого ремоделирования у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией?
2. Как Вы могли бы обосновать сформулированную Вами концепцию последовательности структурно-функциональных изменений сосудов у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: «структурные изменения стенки сосуда приводят к изменению эластичности и увеличению артериальной ригидности»?
3. Какие профилактические и терапевтические стратегии могут быть предложены для детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и выявленными при неинвазивном инструментальном обследовании признаками сосудистого ремоделирования?

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.20. Кардиология.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Галимовой Лилии Фаридовны «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 завершенной научно-квалификационной работой, выполненной при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Садыковой Динары Ильгизаровны, доктор медицинских наук, профессора Леонтьевой Ирины Викторовны, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема формирования интегрального подхода к ранней диагностике сердечно-сосудистых нарушений, оценке прогноза и определения тактики ведения детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, что имеет важное значение для педиатрии и кардиологии, позволяя реализовать предиктивный персонифицированный подход к ведению пациентов.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Галимовой Лилии Фаридовны соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции от 26.10.2023 №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор Галимова Лилия Фаридовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.20. Кардиология.

Отзыв на диссертацию Галимовой Лилии Фаридовны «Ранняя диагностика и оптимизация профилактики сердечно-сосудистых нарушений при семейной гиперхолестеринемии у детей» обсужден и

одобрен на совместном заседании кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета и кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 7 от 15 января 2024 г.).

Заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Ирина Леоровна  
Никитина

Начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Светлана Вадимовна  
Виллевальде

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт -  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

тел. 8 (812) 702-37-30

E-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Никитиной Ирины Леоровны и дотора медицинских наук, профессора Виллевальде Светланы Вадимовны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор




А.О. Недошивин