

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ким Зульфий Фаритовны «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность диссертационного исследования. Одним из приоритетных направлений современной кардиологии является ранняя диагностика, профилактика и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Болезни системы кровообращения занимают одно из ведущих мест и в значительной мере определяют уровень временной и стойкой утраты трудоспособности и смертности населения. Известно, что у пациентов категории высокого риска смерти от ССЗ отмечаются нарушения липидного обмена. Это свидетельствует о важности ранней диагностики нарушений в системе липидного транспорта и их своевременной коррекции с целью профилактики или замедления прогрессирования атеросклероза и снижения смертности от атеросклеротических ССЗ (АССЗ).

Нередко выявляемые у пациентов атерогенные гиперлипидемии или дислипидемии имеют генетическую природу и проявляются как семейные нарушения липидного обмена. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – одно из распространенных наследственных заболеваний, сопровождающееся стойким повышением уровня холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ранним развитием атеросклероза. Причиной развития СГХС часто являются мутации в генах рецептора ЛНП (ЛНП-Р), аполипопротеина В (АПОВ), пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9 (ПКСК9). В этой связи актуальным является раннее выявление СГХС среди населения, поскольку это позволит своевременно начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию для предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время диагноз гетерозиготной СГХС у взрослых основывается на голландских (Dutch Lipid Clinic Network) и британских (Simon Broome Registry) диагностических критериях. В тоже время важным остается поиск диагностических критериев значимых для фенотипирования СГХС среди населения. До сих пор не ясен уровень информированности диагностических критериев СГХС, предложенных голландскими и британскими экспертами, в разных ситуациях: в зависимости от варианта дефектного гена (ЛНП-Р, АПОВ или ПКСК9), пола пациента, а у женщин при разном гормональном статусе. Мало информации, отражающей клинические особенности разных вариантов носительства дефектных генов, влияющих на липидный обмен. Отдельный научно-практический интерес представляет частота выявления атерогенных гиперлипидемий, в том числе генетически обусловленных, а также характеристика нарушений липидного транспорта при разных сопутствующих (коронарных и некоронарогенных) заболеваниях. Все перечисленное обосновывает актуальность выбранной темы диссертационной работы.

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 и достаточным объемом клинического материала. Цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют теме исследования и отражают её полное содержание. Полученные результаты тщательно проанализированы и из них сформулированы выводы исследования. Основные научные положения, выносимые на защиту, логично обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам. Сбор данных, их статистическая обработка и анализ выполнены на высоком методическом уровне с применением современных методов, соответствующих поставленным задачам.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые автором у взрослых пациентов с СГХС выполнено комплексное научное исследование, включающее клинико-анамнестические, инструментально-биохимические и молекулярно-генетические параметры. Изучены особенности клиническо-биохимических характеристик при разных вариантах мутации гена: ЛНП-Р, АПОВ или ПКСК9. Выделены специфические особенности изучаемых параметров у мужчин и женщин с разным гормональным статусом. На основании этого была разработана прогностическая модель СГХС для мужчин и женщин, позволяющая оптимизировать диагностические критерии наследственных нарушений липидного обмена.

Для своевременного выявления потенциальных пациентов с СГХС разработан алгоритм клинической диагностики в зависимости от пола и у женщин – статуса менопаузы, что позволит не только начать лечение конкретного пациента, но и провести каскадный скрининг среди его родственников первой линии родства.

Идентифицированы 53 не описанных ранее варианта генов АПОВ, ПКСК9. Получены новые данные о вариантах в генах, кодирующих основные ферменты, отвечающие за метаболизм и транспорт липидснижающих препаратов. Детализированы нарушения липидного обмена, их связь с факторами риска и риском атеросклероза при разных изоформах АПОЕ.

Впервые полно представлена клинико-биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, мозговым инсультом в анамнезе, а также с заболеваниями, ассоциированными с нарушениями липидного обмена (сахарным диабетом, гипотиреозом, ожирением и избыточной массой тела).

На основании полученных результатов автором была разработана прогностическая модель оценки вероятности развития АССЗ у различных групп пациентов с нарушениями липидного обмена. Обоснован и разработан

алгоритм динамического наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена в зависимости от риска развития АССЗ. С целью повышения эффективности лечения больных с атеросклеротическими ССЗ и снижения показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения научно обоснована целесообразность реализации проекта формирования региональных липидных центров.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты, полученные в диссертации З.Ф. Ким имеют большую теоретическую и практическую значимость для развития медицинской науки и, в частности, кардиологии и клинической липидологии. В рамках работы получены дополнительные данные о клинико-генетических особенностях различных вариантов нарушений липидного обмена, обоснован научно-методический подход к диагностике, лечению и длительному наблюдению пациентов с нарушениями липидного обмена наследственного характера, у мужчин и женщин, при разной сопутствующей патологии.

Практическая ценность работы состоит в выявлении комплекса наиболее значимых показателей (клинических, лабораторных, анамнестических, инструментальных и молекулярно-генетических), ассоциированных с высоким риском развития АССЗ. Для выявления пациентов с СГХС предложено использовать разработанный индивидуально-ориентированный алгоритм скрининга. Применение диагностических, лечебных и организационных мероприятий позволит существенно улучшить прогноз пациентов с нарушениями липидного обмена. С целью оказания на современном уровне медицинской помощи больным с нарушениями липидного обмена разработана структурированная методика «Школы больных с нарушениями липидного обмена». Результаты исследования, проведенного З.Ф. Ким, могут быть использованы в лекционном материале и проведении практических занятий для студентов медицинских вузов.

Оценка структуры и содержания диссертации. Диссертация З.Ф. Ким написана в традиционном стиле, изложена на 285 стр. компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, раздела описания пациентов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, приложения и списка иллюстрированного материала.

Исследование хорошо иллюстрировано и включает 54 таблицы и 14 рисунков. Структура диссертации отражает логику и характер научного исследования, соответствует предъявляемым требованиям. Список литературы содержит 431 источник, в том числе 264 источников иностранных авторов.

Во **введении** аргументируется актуальность темы диссертационного исследования, обосновываются его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, формулируются положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автором обобщены данные ряда классических и современных клинико-экспериментальных исследований о нарушениях липидного обмена и риска возникновения АССЗ. Рассмотрены факторы риска развития АССЗ с акцентом на дислипидемию. Автор подчеркивает гендерные различия нарушений липидного обмена. Описывает гипертриглицеридемию, как одну из распространенных форм дислипидемии. Обращает внимание, что пациенты с гипертриглицеридемией подвергаются повышенному риску АССЗ. Автор анализирует значимость вторичных дислипидемий для развития АССЗ. Существенное внимание автор уделяет роли наследственных нарушений липидного обмена в развитии ишемической болезни сердца. В процессе глубокого направленного анализа источников автор описывает СГХС, акцентирует внимание на изучении патогенных вариантов генов ЛНП-Р, АПОВ, ПКСК9, АПОЕ. Рассматривает вопросы

фармакогенетики статинов, а также освещает проблемы организации липидологической службы.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы» представлена методика исследования. Исследованием были охвачены 1233 человека 18-84 лет, в том числе 777 женщин (63,02%) и 456 мужчин (36,98%). Были оценены клинические, лабораторные, инструментальные факторы, семейный анамнез, модифицируемые факторы риска АССЗ, частота развития АССЗ. Для выявления полиморфизма гена АПОЕ, а также генов, ассоциированных с СГХС (ЛНП-Р, АПОВ, ПКСК9) образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)).

Для оценки диагностических возможностей каскадного скрининга различных нарушений липидного обмена и эффективности фармакотерапии у пациентов с нарушениями липидного обмена автором было проведено одноцентровое исследование с назначением липидснижающей терапии и оценкой ее эффективности и безопасности.

Результаты исследования представлены **в третьей главе**. В ходе исследования установлено, что часто встречающимися вариантами нарушений липидного обмена являются гиперхолестеринемия (72,34%), реже – смешанная гиперлипидемия (21,49%) и гипертриглицеридемия (6,16%). Выявлены наиболее часто встречающиеся факторы риска АССЗ у пациентов с нарушениями липидного обмена. Диссертант убедительно доказала, что диагностические критерии для выявления потенциальной СГХС различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола и у женщин – статуса менопаузы. Каскадный скрининг различных нарушений липидного обмена выявил 104 родственника с гетерозиготной СГХС. Автор делает выводы об эффективности стратегии лечения пациентов с нарушениями липидного обмена. Анализ полученных материалов отличается глубиной, четкостью, логичностью, тщательностью.

В четвертой главе автором рассмотрены вопросы оказания помощи пациентам с нарушениями липидного обмена. Одной из важных составляющих является организация эффективной маршрутизации пациентов с нарушением липидного обмена. Автором представлена схема маршрутизации пациентов с дислипидемией в центры липидологии. Ранняя постановка диагноза и последующие лечебные мероприятия позволяют профилактировать развитие атеросклероза и улучшать качество жизни пациентов. З.Ф. Ким констатирует, что организация липидологической помощи повышает выявление дислипидемий и повышает приверженность к лечению с 31,14 до 95% пациентов.

Пятая глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. Автор дает четкую оценку полученным собственным результатам и сравнивает их с результатами других исследований. При этом автор выделяет те новые данные, которые были впервые получены в его работе. Также приводятся рекомендации по дальнейшему исследованию проблемы.

В разделе **выводы, практические рекомендации** обобщены основные результаты проведенного исследования, сформулированы выводы и рекомендации.

Диссертационная работа характеризует соискателя как сложившегося самостоятельного исследователя. К достоинствам работы можно отнести четкость постановки цели и задач, глубину их проработки, логику построения исследовательской работы, высокий научный уровень анализа и интерпретации полученных данных.

Все вышесказанное является доказательством того, что работа выполнена на современном научном уровне и является итогом научных изысканий автора.

Содержание автореферата с достаточной полнотой отражает все направления выполненного исследования. По теме диссертации опубликована 15 работ, из которых 13 опубликованы в изданиях,

рецензируемых ВАК, включая 10 - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus. В публикациях Ким З.Ф. полноценно представлены основные идеи диссертационного исследования.

Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования могут быть применены в клинической практике. Применение диагностических, прогностических, лечебных и организационных мероприятий позволит существенно улучшить прогноз пациентов с нарушениями липидного обмена.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы. Текст диссертации написан хорошим языком, грамотно и аккуратно оформлен. Каждая глава завершается обоснованными выводами. В диссертации приводятся хорошо иллюстрированные клинические случаи. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Содержание диссертации соответствует научной специальности 3.1.20 – Кардиология.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы З.Ф.Ким нет.

Вместе с тем, давая высокую общую положительную оценку диссертации З.Ф. Ким, отмечая аргументированность содержащихся в ней выводов теоретического и прикладного характера и признавая актуальность, научную новизну и практическую значимость полученных в ходе исследования результатов, хотелось обратить внимание на следующее: в разделе «Материал и методы исследования» нет полного описания применяемых в работе инструментально-биохимических методов, условий забора крови для анализа липидов; целесообразно было бы представить голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broome Registry) диагностические критерии СГХС, которые применялись в диссертации; выводы диссертационного исследования излишне перегружены данными; желательно было бы более четко (в отдельной таблице) выделить те новые

варианты патогенных мутаций исследуемых генах, которые впервые были описаны автором.

Во время ознакомления с диссертацией возникли вопросы, не снижающие научно-практическую ценность работы:

1. Один из критериев включения пациента в исследования – это установленная рефрактерность гиполипидемической терапии. Перечислите критерии данного феномена.
2. Принимали ли пациенты в период обследования липидного спектра крови гиполипидемические препараты, способные модифицировать уровни липидов и липопротеидов?
3. В диссертации фигурируют не общепринятые термины и понятия, такие как «АРОВ – вероятно доброкачественная мутация», «АРОВ – неясного клинического генеза». Расшифруйте используемые понятия.
4. В работе указано, что изоформы АРОЕ выявлялись у 49 (14,4%) пациентов с гипертриглицеридемией. Уточните, о каких изоформах АРОЕ идет речь, поскольку у каждого человека обнаруживается та или иная изоформа АРОЕ.
5. В главе «Клинические характеристики пациентов с полиморфизмом гена АРОЕ» Вы разделяете пациентов на две группы: с АРОЕ и без АРОЕ. Уточните, о каких изоформах АРОЕ идет речь. Почему Вы объединили в одну группу пациентов с аллелью 2 и аллелью 4 АРОЕ, учитывая их разное влияние на отдельные показатели липидного спектра крови и вовлеченность в атерогенез.

Заключение

Диссертационное исследование Ким Зульфийи Фаритовны на тему «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена» (научный консультант – доктор медицинских наук, профессор А.С. Галявич) – это законченная научно-квалификационная работа, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной проблемы – разработка подходов к оценке предиктивного значения факторов риска развития и прогрессирования

атеросклероза и улучшению прогноза пациентов с нарушениями липидного обмена, имеющей существенное значение для кардиологии. Диссертация Ким Зульфии Фаритовны «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.13 г., редакция №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 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

8 июля 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Бубновой Марины Геннадьевна 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

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>.