

## **ОТЗЫВ**

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

### **Актуальность темы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важной медико-социальной проблемой. Это обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидизации. Профилактика, ранняя диагностика и лечение ССЗ представляют собой одну из актуальных проблем современной кардиологии. Нарушения липидного обмена являются одним из важнейших факторов риска развития ССЗ. Повлиять на развитие и течение этих заболеваний, не воздействуя на основное их патогенетическое звено – дислипидемию, невозможно. Есть основания предполагать, что высокие показатели ССЗ и смертности отчасти обусловлены недостаточным пониманием опасности гиперхолестеринемии, в том числе за счёт высокой распространенности семейной гиперхолестеринемии. Основная проблема в лечении нарушений липидного обмена, состоит в том, что коррекция основных факторов риска начинается лишь при манифестации заболевания. В то же время пациенты с нарушениями липидного обмена во многих случаях остаются не дообследованными и не получают рекомендаций по изменению образа жизни и приему необходимых препаратов. Проблема выявления, профилактики и лечения нарушений липидного обмена остается крайне актуальной, что предопределяет актуальность диссертационного исследования З.Ф. Ким.

Также следует отметить, что изложение научной работы представляет собой логически обоснованную последовательность решения задач исследования и представления решений научных результатов в виде научных

положений, выводов и рекомендаций, обладающую внутренним единством и отличающейся аргументированностью, а также высокой степенью детализации излагаемого материала.

### **Оценка новизны и достоверности**

Автором обоснована актуальность темы исследования, наглядно показана текущая степень разработанности проблемы, сформулированы цели и задачи работы, дана характеристика степени обоснованности научных положений, а также изложены теоретические и методические основы исследования, его информационная база, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены сведения о внедрении результатов исследования.

Научная новизна работы сводится к обоснованию подходов к скринингу, комплексной диагностике, прогнозированию течения атеросклероза, лечения и длительного наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена, а также снижению риска сердечно-сосудистых событий на фоне предпринятых мероприятий. Для пациентов с нарушениями липидного обмена предлагается использовать прогностические модели оценки вероятности семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Диссертанткой разработан алгоритм индивидуально-ориентированного скрининга для выявления СГХС в амбулаторных условиях.

Автор предложила структурированную методику «Школы больных с нарушениями липидного обмена». Обоснованы организационные подходы к диагностике дислипидемий, выявлению наследуемых вариантов, подбора и коррекции терапии, что позволит существенно улучшить прогноз пациентов.

Важным результатом проведенного исследования является идентификация 53 варианта генов, ассоциированных с СГХС, не описанных ранее. Особенно интересна, как с теоретической, так и с практической точки зрения разработанная прогностическая модель скрининга пациентов для выявления патогенных вариантов гена аполипопротеина В (АПОВ) и гена

рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП-Р). Также выявлены варианты в генах, кодирующих основные ферменты, отвечающие за метаболизм и транспорт липидснижающих препаратов. Комплексный подход диссертанта к данной проблематике позволил по-новому взглянуть на вопросы диагностики, лечения и профилактики нарушений липидного обмена.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций обеспечены тем, что автор глубоко изучил труды отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. З.Ф. Ким на достаточно высоком научном уровне используются различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, изучаются и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других авторов по данной проблеме. Список использованной литературы содержит 431 наименование. Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на результаты анализа обширного статистического материала и существующую теоретико-методологическую базу. Представленные автором к защите положения научной новизны соответствуют задачам исследования.

### **Практическая ценность результатов**

Четко сформулированные цели и задачи диссертационного исследования позволили З.Ф. Ким получить результаты, которые внесут существенный вклад в развитие теории и методики диагностики, лечения и длительного наблюдения пациентов с нарушениями липидного обмена. Автор на основании результатов исследований выявила наиболее значимые показатели, ассоциированные с высоким риском АССЗ. Применение в клинической практике диагностических, прогностических, лечебных и организационных мероприятий позволит существенно улучшить прогноз пациентов с нарушениями липидного обмена.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Ким З.Ф. выполнена в традиционном стиле согласно всем предъявляемым требованиям ВАК и ГОСТ, отличается высоким качеством, написана грамотным научным языком. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, который включает 431 отечественных и зарубежных публикаций. Работа изложена на 285 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 14 рисунками.

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность исследования, обозначена ее степень разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, их научное и практическое значение, выносимые на защиту основные положения, данные о степени достоверности и апробации полученных результатов с данными о публикационной активности автора по теме, личный вклад автора.

Глава «Обзор литературы» соответствует теме диссертации. В ней подробно изложены современные представления о факторах риска ССЗ с акцентом на дислипидемию, ее особенности при различных нозологиях, включая вторичные дислипидемии, а также генетические особенности. Автор провела полный обзор предыдущих исследований, связанных с темой исследуемой диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен и подробно описан поэтапный дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, методы лабораторно-инструментальной диагностики. Описаны статистические методы, используемые для анализа полученных данных.

В третьей главе представлены результаты исследования. Автор подробно, согласно, исходно поставленным задачам, приводит данные собственного исследования. Глава представлена наглядными рисунками и таблицами, что значительно облегчает восприятие изложенного материала.

В четвертой главе представлены основные положения по созданию липидологической службы.

Глава 5 «Обсуждение результатов исследования» - автор подробно проанализировал полученные данные, провел сравнение с результатами аналогичных зарубежных и отечественных работ, обосновывает выдвинутые концепции.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, обоснованы, логично следуют из исследования и соответствуют его цели и задачам.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 13 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 10 – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; два свидетельства о государственной регистрации базы данных. Оценка представленной работы положительная, принципиальных замечаний к работе нет.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, содержит обоснованные выводы и рекомендации, отвечает требованиям ВАК РФ.

#### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Гипертриглицеридемия – у какого % пациентов резидуальный СС-риск был связан именно с данным нарушением липидного обмена?
2. На Ваш взгляд, какой % пациентов с нарушениями липидного обмена требует направления в липидные центры (на 1 млн. населения)?

#### **Заключение**

Диссертационная работа З.Ф. Ким «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора А.С. Галявича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы – разработка

