

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrcc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

11.06.2024 № 02-05-4061/24
на № _____ от _____

«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



А.О. Конради

« 11.06.2024 » 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 Ким Зульфии Фаритовны на тему: «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность научного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом (АССЗ) – ведущая причина смертности взрослого населения. Основным фактором риска развития атеросклероза является дислипидемия (ДЛП), своевременная диагностика и коррекция которой является наиболее важной задачей профилактики развития АССЗ.

Пациенты с нарушениями липидного обмена представляют собой неоднородную группу, в которой целесообразно выделение категорий высокого сердечно-сосудистого риска, включая наследуемые варианты ДЛП. Атеросклероз, поражающий коронарное или любое другое сосудистое русло,

является сложным фенотипом и, как все другие комплексные заболевания, примерно на 50% определяется наследственностью. Однако несмотря на то, что генетическая предрасположенность определяет высокий риск развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний, на данный момент не существует точных методов расчета индивидуального риска, и вклад генетической детерминанты в выявлении группы лиц высокого риска не учитывается, что значительно снижает возможности раннего профилактического вмешательства. Значимой частью реализации программ профилактики АССЗ являются липидные центры, осуществляющие консультативно-диагностическую помощь пациентам с нарушениями липидного обмена.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, ставящее своей целью на основании выявленных клинических и генетических характеристик пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена разработать подходы к скринингу, прогнозированию течения атеросклероза и снижению риска сердечно-сосудистых событий, является актуальным и своевременным.

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

Диссертация содержит совокупность новых научно обоснованных результатов и решений проблем, связанных с разработкой системы эффективных мероприятий по диагностике, лечению, скринингу, прогнозированию течения атеросклероза и снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена.

Общие научные положения в диссертационной работе З.Ф. Ким основаны на глубоко изученных и наглядно представленных данных литературы, а практическая значимость подтверждена результатами собственных исследований. Автором выявлена и описана высокая частота

встречаемости атеросклероза брахиоцефальных артерий (АС БЦА) у пациентов с дислипидемией, выявлено, что факторами риска АС БЦА является мужской пол, возраст, наличие изоформы гена аполипопротеина Е (АПОЕ) е4. Доказано, что АС БЦА ассоциирован с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Несомненную научную новизну исследования представляет разработанная прогностическая модель для клинической оценки вероятности СГХС у пациентов с ДЛП.

Исследователем доказано, что основные составляющие критериев скрининга на СГХС имеют различное прогностическое значение в приложении к идентифицированным вариантам гена аполипопротеина В (АПОВ) или гена рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП-Р). Диссертант установил, что с патогенными вариантами гена ЛНП-Р наиболее значимо связаны: уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), ранняя ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий. Генетические варианты АПОВ ассоциированы с уровнем ХС-ЛНП, мозговым инсультом (МИ) атеротромботического характера или ИБС в семейном анамнезе, липоидными дугами роговиц. Показано, что для оценки вероятности СГХС может быть применима лишь часть критериев DLCN и S. Broome. На основании полученных данных автор предложила алгоритм дифференцированного подхода к выявлению СГХС у пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от пола, и у женщин – от наступления менопаузы.

Важным результатом диссертационного исследования, определяющим его научную новизну и практическую значимость, является установленная взаимосвязь изоформ гена АПОЕ е2, е4 с уровнями показателей липидного спектра крови в зависимости от пола и возраста, определение атерогенных изоформ АПОЕ, также продемонстрирована меньшая значимость е2 в отношении развития АССЗ.

Новым является идентификация 53 не описанных ранее гена АПОВ, ПКСК9, АПОЕ, которые потенциально способны оказывать влияние на прогноз пациентов с дислипидемией; данные внесены в мировую базу ClinVar. Диссертантом представлены данные о распределении генотипов и частотах встречаемости аллелей генов ЛНП-Р, АПОВ, пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина 9 (ПКСК9), изоформ АПОЕ.

Представленные результаты получены на основании репрезентативного количества исследований с использованием адекватных поставленным цели и задачам современных методов диагностики и статистической обработки данных. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость, полученных соискателем результатов для развития медицинской науки и практики

Полученные автором результаты имеют наряду с теоретическим значением несомненную научно-практическую направленность. На основании проведенных исследований были выявлены наиболее значимые клинические характеристики пациентов с ДЛП, ассоциированные с высоким риском АССЗ. Диссертант попытался сделать все, чтобы его теоретические и практические находки нашли возможность повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена. Выявление автором прогностически значимые факторы риска развития АССЗ у пациентов с дислипидемией позволят уточнить риск неблагоприятного исхода заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Материалы проведенного исследования и его выводы актуальны для практического здравоохранения. Материалы диссертации могут быть использованы в лекционном материале и проведении практических занятий

по терапии и кардиологии, а также могут быть внедрены в практическую деятельность терапевтов, кардиологов, врачей общей практики.

Результаты данного исследования обогащают информацию о возможностях использования предложенных принципиально новых алгоритмов для выделения среди пациентов с дислипидемией групп риска развития раннего и/или быстро прогрессирующего атеросклероза.

Разработанные индивидуально-ориентированные стратегии позволяют выявить пациентов с предполагаемой СГХС. В случае лабораторного подтверждения СГХС необходимо проводить каскадный скрининг членов семьи с целью идентификации пациентов и своевременной разработки мер профилактики АССЗ.

Службы липидологической помощи, организованная на базе крупных многопрофильных клиник, расширит возможности диагностики нарушений липидного обмена, выявления наследуемых вариантов, подбора терапии, коррекции дозировок препаратов, проведения образовательных мероприятий среди пациентов и членов их семей, повышения компетенции специалистов здравоохранения, методической и научной работы, проведения экспертиз.

Предлагаемый дополнительный алгоритм амбулаторного наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена позволит более четко ориентироваться в маршрутизации пациентов и объеме диагностических процедур. Обучение пациентов с ДЛП и членов их семей по разработанной методике «Школы больных с нарушениями липидного обмена» способствует повышению приверженности пациентов к лечению и достижению целевых уровней ХС-ЛНП, что позволит существенно улучшить их прогноз.

Полученные результаты внедрены в практическую работу поликлиник и Центра липидологии для взрослых и амбулаторно-поликлинического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр». Издано учебное пособие «Семейная гиперхолестеринемия. Вопросы диагностики и лечения» для ординаторов, обучающихся по специальностям «Терапия», «Кардиология». Получены свидетельства о государственной

регистрации: База данных пациентов с нарушениями липидного обмена (свидетельство о государственной регистрации № 2023622061 от 22 июня 2023) и База данных пациентов с гипертриглицеридемией (2023622971 от 29 августа 2023).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и обсуждения результатов

Диссертационная работа в целом концептуально выдержана, хорошо выстроена логически, безупречна стилистически. Структура и содержание работы соответствуют теме, избранной автором для исследования.

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется четко выстроенным многоэтапным дизайном работы, имеющим целью научно обосновать диагностику, лечение и длительное наблюдение пациентов с нарушениями липидного обмена.

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, результаты исследования обработаны с помощью современных программ статистического анализа, проанализирован большой объем статистических материалов и проведено достаточное число наблюдений, что позволяет считать полученные данные достоверными. Достоверность полученных результатов обеспечена применением методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 285 страницах машинописного текста. В структуре диссертации содержатся: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, глава собственных

результатов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы (содержит 431 работу, в том числе 264 работы зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 54 таблицами и 14 рисунками.

Введение отражает актуальность, четко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представлен комплексным анализом современных представлений о факторах риска АССЗ с акцентом на дислипидемию. В диссертации на основе привлечения широкого круга научных отечественных и зарубежных источников проанализированы клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена. Проанализированы гендерные различия нарушений липидного обмена, рассмотрены проблемы гипертриглицеридемии, как наиболее распространенной формы дислипидемии. Рассмотрены взаимодействия между нарушениями липидного обмена и рядом сопутствующих заболеваний. Автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам СГХС. Исследователем дана оценка полиморфизма генов, влияющих на обмен липидов и развитие АССЗ. Автор представляет анализ вопросов организации липидологической службы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором представлены данные о дизайне проводимого исследования, изложены методы клинического исследования пациентов с дислипидемией. Методология диссертационной работы определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целями и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением клинических, лабораторных и статистических методов.

Третья глава работы содержит результаты собственных исследований и их обсуждение. В данной главе подробно и наглядно представлен

разработанный комплекс обследования пациентов с нарушениями липидного обмена. Подробно описаны все этапы клинико-профилактических действий. Представлены данные о наиболее частом выявлении АС БЦА, ассоциированного с различными вариантами ИБС, наличием гаплотипа e4 гена АПОЕ у пациентов с ДЛП. Результаты исследования подтверждено, что у пациентов с СГХС клинические проявления заболевания и их выраженность переменны и зависят от пола, у женщин - от наступления менопаузы, а также от гена, патогенный вариант которого обусловил заболевание (ЛНП-Р или АПОВ). Диссертантом доказано, что наличие патогенного варианта гена ЛНП-Р ассоциировано с многососудистым поражением коронарных артерий, ранней ИБС у родственников первой линии родства, повышением уровней ОХ и ХС-ЛНП; присутствие патогенного варианта гена АПОВ сопряжено с мозговым инсультом или ранней ИБС в семейном анамнезе, мужским полом, липоидными дугами роговиц, повышением уровня ХС-ЛНП.

Результатами исследования подтверждено, что наличие гаплотипа e2 гена АПОЕ ассоциировано с повышением уровня ОХ, ХС-ЛНП, холестерина не-липопротеидов высокой плотности (ХС-нЛВП) выше популяционных, однако не связано с увеличением рисков развития АС БЦА или АССЗ.

На основании результатов исследования обоснована целесообразность организация службы липидологической помощи населению (каскадный скрининг, наблюдение и лечение, школа для пациентов с нарушениями липидного обмена). Автором разработан и предложен индивидуально-ориентированный алгоритм скрининга, предназначенный для амбулаторной работы терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов и врачей смежных специальностей. Диссертант научно обосновала расширенную схему диспансерного наблюдения пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от категории их риска сердечно-сосудистых осложнений.

В главе «Заключение» автором представлен краткий анализ проведенного исследования, полученные результаты сопоставлены в контексте мировых и отечественных исследований.

Работа завершена выводами, практическими рекомендациями, возможными направлениями дальнейшей разработки темы, списком использованных в работе сокращений и условных обозначений. Выводы соответствуют задачам исследования и раскрывают поставленную цель, обоснованы, логичны, отражают содержание работы.

Диссертация достаточно и уместно иллюстрирована таблицами и рисунками. Стил ь написания научный, доступен для восприятия. Полученный материал обработан статистически грамотно, что говорит о достоверности полученных результатов. Список литературы представлен в соответствии со всеми требованиями, содержит достаточное количество литературных источников.

Таким образом, по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, научной обоснованности и достоверности результатов диссертация З.Ф. Ким является актуальной, самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли знаний.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Замечания к работе

Недостатков принципиального характера в диссертационной работе Ким З.Ф. нет. Единичные стилистические неточности не влияют на сущность работы и не снижают ее ценности и положительной оценки.

В порядке научной дискуссии представляется важным заслушать ответы автора на следующие вопросы:

1. Проводился ли автором отдельно клинико-генетический и лабораторный анализ у пациентов с перемежающейся хромотой?
2. Каков по мнению авторов расчетный показатель потребности в количестве липидных центров в крупных городах в зависимости от функциональных задач: консультативная помощь? определение показаний и обеспечение дорогостоящими лекарственными препаратами?

Вопросы носят дискуссионный характер и ни в коей мере не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научно-практическую ценность.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертации, отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 15 научных работах, из них 13 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки для публикаций основных результатов диссертационных исследований, в том числе 10 - индексируемых в базе данных Scopus. Опубликованные статьи полностью отражают результаты диссертационной работы. Материалы диссертации неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях и конгрессах.

Оценка личного вклада автора

Диссертант Ким З.Ф. принимала участие во всех этапах исследования: разработка методологии, сбор данных, их обработка и интерпретация, подготовка публикаций по выполненной работе. Автором лично выполнен основной объем работ, в том числе анализ источников литературы и подготовка обзора литературы, постановка цели и задач исследования, разработка методологии и определение методов, позволяющих точно решить поставленные задачи, сбор первичных данных, проведение исследований, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация.

Заключение

Диссертационная работа Зульфийи Фаритовны Ким на тему «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора А.С. Галявич, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - разработка подходов к скринингу, прогнозированию течения атеросклероза и снижению риска сердечно-сосудистых событий на основании выявленных клинических и генетических характеристик пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена. Диссертационная работа Ким З.Ф. полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции Постановления Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук; Ким З.Ф. достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании НИО ишемической болезни сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6 от 10 июня 2024 г.

Главный научный сотрудник
научно-исследовательского отдела
ишемической болезни сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Панов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Акkuratова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-68-16; +7 (812) 702-37-00; +7 (921) 306-82-49
e-mail: fmrs@almazovcentre.ru
Web-сайт: www.almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:

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



А.О. Недошивин

Адрес организации: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru

Web-сайт организации: <http://www.almazovcentre.ru>