

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.01 (Д 208.016.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 декабря 2022г, № 18

О присуждении Блохиной Анастасии Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями» по специальностям 3.1.20. (Кардиология), медицинские науки, принята к защите 12.10.2022г (протокол заседания № 14) диссертационным советом 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012г.

Соискатель Блохина Анастасия Викторовна, 03.10.1994 года рождения, в 2018 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело», обучается в клинической

аспирантуре по специальности «кардиология» и работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории клиномики в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории клиномики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Драпкина Оксана Михайловна, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Минушкина Лариса Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (г. Москва),

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерство науки и высшего образования РФ (г. Кемерово), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Шварцом Юрием Григорьевичем, заведующим кафедрой факультетской терапии, указала, что диссертация Блохиной Анастасии Викторовны «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований решена

актуальная научно-практическая задача в области кардиологии по изучению фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий и роли генетического тестирования в приверженности пациентов рекомендуемой гиполипидемической терапии, что имеет существенное значение для практической медицины. По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической новизне, достоверности представленных данных диссертация Блохиной А.В. полностью соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г (в редакции постановлений Правительства РФ №723 от 30.07.2014г, №335 от 21.04.2016г, №748 от 02.08.2016г, №650 от 29.05.2016г, №1024 от 28.08.2017г, №1168 от 01.10.2018г и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Блохина Анастасия Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 16 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу научного цитирования Scopus (в т. ч. 3 статьи в зарубежных журналах), 1 статья в российском рецензируемом журнале, не входящем в Перечень ВАК, 5 тезисов в материалах российских и международных конференций и конгрессов; 13 работах соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 99 страниц.

Все заявленные Блохиной Анастасией Викторовной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Лимонова А.С., Михайлина В.И., Драпкина О.М. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 4–10.

2. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., Sotnikova E., Zharikova A., Blokhina A., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Drapkina O., Zotova E., Petukhova A., Bukaeva A., Mikova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Makarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia // *Genes*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–17.

3. Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Klimushina M.V., Zharikova A.A., Sotnikova E.A., Ramensky V.E., Drapkina O.M. Phenotypic vs. Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Case Report // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – № 9. – P. 1–9.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Ежова Марата Владиславовича – доктора медицинских наук, главного научного сотрудника, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва);

Шапошника Игоря Иосифовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного аритмолога Уральского федерального округа (г. Челябинск);

Алиевой Асият Сайгидовны – кандидата медицинских наук, руководителя центра атеросклероза и нарушений липидного обмена,

заведующего лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и несомненная практическая значимость выполненного исследования, в котором комплексно изучены фенотипические особенности генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) и роль генетического тестирования в приверженности пациентов гиполипидемической терапии (ГЛТ). Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – изучению генетически детерминированных атерогенных ГЛП, приверженности пациентов ГЛТ и роли генетического тестирования в практической кардиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в России, на примере представительной выборки лиц из Ивановской области, оценена распространенность наследственного высоко атерогенного заболевания – семейной дисбеталипопротеидемии (СДЛП), и показана высокая частота выявления данной патологии: 0,6% (1 на 155 чел.);

установлено, что для выявления лиц с СДЛП наиболее целесообразным представляется определение сочетания гаплотипа $\epsilon_2\epsilon_2$ гена *APOE* и уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,5$ ммоль/л. Показано, что АпоВ-алгоритм для диагностики СДЛП требует коррекции с учетом национальных особенностей

распределения уровня аполипопротеина В. Определение соотношения холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности, к аполипопротеину В для диагностики СДЛП не рекомендуется в связи с низкой специфичностью;

при сравнении лиц с генетически детерминированными атерогенными ГЛП друг с другом, а также с лицами с выраженной гиперхолестеринемией (ГХС) и без нарушений липидного обмена обнаружено, что лица с СДЛП, по сравнению с лицами с семейной, полигенной и выраженной ГХС имеют самый высокий уровень ТГ – 4,10 [2,42; 7,52] ммоль/л ($p < 0,05$) и самый низкий уровень ХС липопротеидов низкой (ЛНП) – 3,57 [2,12; 4,66] ммоль/л ($p < 0,05$) и высокой плотности – 0,98 [0,79; 1,05] ммоль/л у мужчин и 1,12 [0,83; 1,47] ммоль/л у женщин ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛНП достоверно выше у больных семейной ГХС (СГХС) по сравнению с больными СДЛП и полигенной ГХС ($p < 0,001$), а при полигенной ГХС – по сравнению с больными с выраженной ГХС без установленной генетической этиологии ($p = 0,046$);

выявлено, что пациенты с СДЛП и СГХС имеют сопоставимо ранний дебют ишемической болезни сердца и ее частоту выявления. Выраженность каротидного и феморального атеросклероза у больных СДЛП, полигенной или выраженной ГХС не различается. Для СГХС характерно более пролонгированное атеросклеротическое поражение каротидных артерий, при отсутствии различий по феморальному атеросклерозу, по сравнению с СДЛП, полигенной и выраженной ГХС;

продемонстрировано, что знание больных СГХС о положительном результате генетического тестирования на СГХС способствует увеличению интенсивности физической нагрузки на 29,6% ($p = 0,015$); лучшему пониманию этиологии СГХС; лучшему запоминанию целевого уровня ХС ЛНП, в т. ч. по сравнению с лицами без выявленной генетической причины; более частому приему комбинированной ГЛТ, включающей ингибитор PCSK9, до и после сообщения результатов генетического

тестирования – 22,4% vs 55,3% соответственно ($p=0,004$); значимому снижению уровня ХС ЛНП, а также достижению его целевых значений у лиц высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) – 15,6% vs 54,8% соответственно до и после сообщения результатов генетического тестирования ($p=0,004$). Знание об отрицательном результате генетического тестирования на СГХС снижает приверженность к приему назначенной медикаментозной ГЛТ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

выявлена высокая распространенность высокоатерогенной генетически детерминированной ГЛП – СДЛП, что дополняет имеющиеся данные о гетерогенности этиологии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и демонстрирует потенциальную эффективность своевременных профилактических мероприятий для предотвращения раннего развития атеросклероза у большой группы лиц – носителей генотипа $e2e2$;

показано, что для выявления лиц с СДЛП наиболее целесообразным представляется определение сочетания гаплотипа $e2e2$ гена *APOE* и уровня ТГ $\geq 1,5$ ммоль/л;

продемонстрированы фенотипические особенности СДЛП, СГХС и полигенной ГХС, которые позволяют предположить наличие генетически детерминированных ГЛП, провести их дифференциальную диагностику и назначить своевременное лечение;

обнаружены преимущества и ограничения при информировании пациентов о результатах генетического тестирования на СГХС, связанные с влиянием информирования на приверженность к врачебным рекомендациям.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

показана необходимость своевременной диагностики генетически детерминированной высоко атерогенной СДЛП в связи с ее высокой распространенностью;

установлено, что сочетанное определение гаплотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ гена *APOE* и уровня ТГ $\geq 1,5$ ммоль/л будет способствовать повышению выявляемости лиц с СДЛП, стратификации ССР и своевременному назначению ГЛТ;

продемонстрирован высокий потенциал ультразвукового исследования каротидных и феморальных артерий у пациентов с ГЛП для оценки периферического атеросклероза и стратификации ССР;

выявлено повышение доли лиц, соблюдающих врачебные рекомендации при информировании пациентов о положительном результате генетического тестирования на СГХС, и снижение приверженности медикаментозной ГЛТ – при информировании об отрицательном результате, что демонстрирует необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с отрицательным результатом генетического тестирования;

показано значение специализированных консультаций по питанию для улучшения ряда пищевых привычек и разработки диетических рекомендаций для больных СГХС;

данные о целесообразности определения сочетания гаплотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ гена *APOE* и уровня ТГ для диагностики СДЛП и информирования пациентов о результатах генетического тестирования, об особенностях липидного спектра и каротидного атеросклероза у больных с генетически детерминированными атерогенными ГЛП могут быть использованы в работе консультативных отделений, кардиологических и терапевтических стационаров, специализированных центров нарушений липидного обмена, в образовательном процессе слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Результаты исследования внедрены в работу лабораторий клинической и молекулярной генетики, в практическую работу врачей кардиологов консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается достаточным объемом наблюдений: 1858 чел. из репрезентативной выборки населения – на одномоментном этапе, и 100

чел. на этапе проспективного наблюдения (6 мес.), использованием современных высокотехнологичных методов: секвенирование нового поколения на приборе Nextseq 550 (Illumina, США) и прямого секвенирования по Сенгеру, шкал генетического риска, дуплексного сканирования артерий. Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 8.0 и среды R 3.6.1. При анализе данных были использованы современные статистические методы: критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерии Краскелла-Уоллиса, Вилкоксона, Мак-Немара, логистическая регрессия. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в разработке проекта и дизайна исследования GENMOTIV-FH, наборе пациентов, проведении врачебного обследования, сборе данных о рационе питания; проведении анализа генетических данных, участии в разработке информационного материала для пациентов; ассистировании при проведении ультразвукового исследования каротидных и феморальных артерий. Автор самостоятельно проводила статистическую обработку и интерпретацию результатов субисследования GENMOTIV-FH, участвовала в статистической обработке материалов кросс-секционного исследования, написании публикаций по результатам диссертационного исследования.

В ходе защиты в отзывах официальных оппонентов были высказаны в виде вопросов некоторые критические замечания, не снижающие значимости выполненной диссертационной работы, на которые соискатель Блохина А.В. дала исчерпывающие ответы.

Вопрос официального оппонента д.м.н., доцента Минушкиной Ларисы Олеговны: как можно объяснить достаточно низкий уровень липопротеида (а) (Лп(а)) во всех обследованных соискателем группах больных?

Ответ соискателя: полученная в данной работе медиана уровня Лп(а) 11,4 мг/дл у пациентов с СДЛП, СГХС, выраженной и полигенной ГХС, в

целом, соответствует общепопуляционным данным. Согласно данным UK Biobank, представленным в консенсусе 2022г по Лп(а) и его роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, медиана уровня Лп(а) у 412724 чел. является даже более низкой, чем в настоящем исследовании, и соответствует 8,1 мг/дл. В обследованной соискателем группе имелось достаточно большое число респондентов с повышенным уровнем Лп(а): 30-49 мг/дл ~ 10%, ≥ 50 мг/дл ~ 20% лиц, а у 1 человека уровень Лп(а) был экстремально высоким и составил >180 мг/дл.

Вопрос официального оппонента д.м.н., доцента Кашталап Василия Васильевича: можно ли данные, полученные на популяции Ивановской области по СДЛП, экстраполировать на другие регионы России?

Ответ соискателя: оценка распространенности СДЛП была проведена на представительной выборке лиц только одного из регионов России (Ивановской области), что не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю российскую популяцию. Однако Ивановская область относится к европейскому региону России, и не уникальна по своему составу, поэтому полученные данные могут быть применены к аналогичным регионам России.

Также в ходе защиты диссертации 5 человек, в том числе все члены диссертационного совета, задали по исследованию вопросы, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Блохина А.В. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

На заседании 21 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической задачи в области кардиологии по комплексному изучению фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных ГЛП и определению роли генетического тестирования в приверженности пациентов ГЛТ, что является важным для практической медицины, присудить Блохиной А.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Шальнова Светлана Анатольевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна



«22» декабря 2022 г.