

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Кашталапа Василия Васильевича на диссертационную работу Блохиной А.В. «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки

Актуальность темы

Наличие разных каузальных генов, широкого спектра вариантов нуклеотидной последовательности, а также сопутствующих факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза обуславливают выраженную фенотипическую гетерогенность генетически детерминированных гиперлипидемий (ГЛП) и определяют сложности дифференциальной диагностики этих заболеваний. Несмотря на наличие в арсенале врачей высокоэффективной и безопасной гиполипидемической терапии (ГЛТ), а также активное внедрение методов молекулярно-генетической диагностики в клиническую практику, высокоатерогенные генетически детерминированные ГЛП, даже одна из самых распространенных моногенных ГЛП – семейная гиперхолестеринемия (СГХС), остаются недостаточно диагностированными и неэффективно лечеными заболеваниями. Актуальность комплексного сравнения генетически детерминированных ГЛП [СГХС, семейной дисбеталипопротеидемии (СДЛП), полигенной гиперхолестеринемии (ГХС)] между собой, в т.ч. с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена не вызывает сомнений. Поиск фенотипических различий генетически обусловленных ГЛП поможет практикующему врачу в постановке верного диагноза, стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и в назначении эффективной ГЛТ. Кроме того, не вызывает сомнений актуальность оценки распространенности высокоатерогенной СДЛП среди представителей российской популяции, а также анализ информативности ее диагностических

критериев. Помимо этого, основополагающим компонентом ведения пациентов с нарушениями липидного обмена является их приверженность врачебным рекомендациям, как медикаментозным, так и немедикаментозным. В эпоху персонализированной медицины генетическое тестирование и знание его результатов может быть инструментом по повышению приверженности пациентов к рекомендуемой терапии.

В связи с вышесказанным диссертационная работа Блохиной А.В. является актуальной и своевременной.

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

Формирование изучаемых групп для сравнения ГЛП на основе значительного массива генетических данных (3610 человек), проведенный расчет статистической мощности исследований при имеющихся размерах выборок, репрезентативность выборки для оценки распространенности СДЛП, наличие проспективной части исследования GENMOTIV-FH и грамотно спланированного дизайна, применение современных методов генетической диагностики и статистических методов обработки данных, подтверждают достоверность результатов, полученных автором, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций, которые в полной мере отражают результаты диссертационной работы Блохиной А.В.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Научная и практическая значимость диссертационной работы Блохиной А.В. очевидны. Впервые на лицах, проживающих в одном из регионов Центральной России (Ивановской области) изучена информативность двух наиболее доступных для применения в реальной клинической практике биохимических алгоритмов диагностики СДЛП. Получено, что для применения АпоВ-алгоритма необходима его коррекция с учетом национальных особенностей распределения уровня аполипопротеина В, а определение соотношения холестерина, не связанного с липопротеидами

высокой плотности к аполипопротеину В, имеет низкую специфичность, в связи с чем его применение на представителях российской популяции в настоящее время нецелесообразно. Для выявления лиц с СДЛП предложено сочетание гаплотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ *APOE* и уровня триглицеридов $\geq 1,5$ ммоль/л. Сочетание данных критериев может способствовать улучшению выявляемости больных СДЛП, своевременной поставке верного диагноза, стратификации ССР и назначению лечения.

Впервые в России, на примере представительной выборки лиц Ивановской области, оценена распространенность СДЛП. Получена высокая распространенность СДЛП в Ивановской области [0,6% (1 на 155 чел.)]. Высокая распространенность СДЛП и выраженная ее атерогенность подчеркивают необходимость своевременной диагностики СДЛП.

Впервые было проведено одновременное комплексное сравнение лиц с СДЛП, СГХС и полигенной ГХС друг с другом, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена. Полученные в диссертационной работе результаты позволяют заподозрить наличие генетически детерминированных ГЛП, провести их дифференциальную диагностику, указывают на важность проведения УЗИ каротидных и феморальных артерий пациентам с ГЛП с целью оценки выраженности периферического атеросклероза, что может способствовать дальнейшей стратификации ССР.

Впервые проведена оценка фактического питания и сравнение интенсивности физической нагрузки у пациентов с СГХС в зависимости от информированности о результатах генетического тестирования. Впервые в рандомизированном исследовании больных СГХС всесторонне изучена роль генетического тестирования в приверженности медикаментозной ГЛТ.

Одним из ключевых результатов диссертационной работы Блохиной А.В. является обнаружение и детальное описание преимуществ и ограничений генетического тестирования на СГХС. Показано, что знание пациентом о положительном результате генетического тестирования на СГХС может повысить долю лиц, соблюдающих врачебные рекомендации, а

об отрицательном – снизить приверженность рекомендуемой медикаментозной ГЛТ. Автор подчеркивает необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с отрицательным результатом генетического тестирования.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Блохиной А.В. оформлена традиционно в соответствии с государственным стандартом и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический указатель, включающий 196 источников. Помимо этого, работа содержит приложение, включающее два рисунка (информационный материал). Диссертация изложена на 195 страницах, содержит 37 таблиц и 24 рисунка.

Работа написана ясно и логично, имеет хороший литературный язык, научный материал изложен грамотно. Представлены информативные иллюстрации, подробные таблицы с данными, что повышает восприятие материала.

Во введении автором обоснована актуальность диссертационного исследования и степень его разработанности, сформулированы цели и задачи работы, раскрыта научная новизна, представлены теоретическая и практическая значимость результатов. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые результаты научного исследования и соответствуют полученным выводам.

Обзор литературы впечатляет своей информативностью и погружением автора в изучаемую тему. Представлено подробное описание патофизиологии, генетического разнообразия, распространенности и каждый из факторов фенотипической гетерогенности изучаемых ГЛП. В полной мере обоснована проблематика поставленных задач и необходимость их решения. Стоит отметить представленные в данном разделе иллюстрации, являющиеся

обобщением изложенной в данном разделе информации. Отдельно подробно изучена проблема приверженности пациентов рекомендуемой терапии.

Во второй главе, посвященной материалу и методам исследования, имеется логическое разделение всех частей работы, а именно: оценка информативности диагностических критериев СДЛП и изучение ее распространенности, сравнения ГЛП и субисследования GENMOTIV-FH. Подробно представлен дизайн каждого из исследований, подкрепленный иллюстрированными схемами. Четко описаны критерии включения и исключения. Стоит отметить полноту описания каждого метода, используемого в работе, а также описание молекулярно-генетического тестирования и подробное представление статистического анализа, включающего в себя современные методы анализа данных.

Третья глава включает в себя описание результатов собственных исследований. Все результаты изложены подробно и последовательно, согласно поставленным в работе задачам. Они многогранны и, для облегчения восприятия, в конце каждого раздела автор приводит краткое заключение по полученным результатам, обобщая представленный материал. Отдельно стоит отметить подробные рисунки и таблицы, также улучшающие восприятие материала.

В главе «обсуждение» автор демонстрирует знание ранее опубликованных исследований, сопоставляя им собственные результаты. Стоит отметить логическое структурирование данной главы: обсуждение приведено по каждому из полученных результатов.

Заключение, выводы и практические рекомендации четко сформулированы и являются логическим следствием полученных в работе результатов. Они полностью отражают цели и задачи исследования.

В приложении представлен информационный материал.

По результатам диссертации Блохиной А.В. опубликовано 16 научных работ, в т.ч. 10 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, из которых 8 в журналах международного 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 российских сборниках трудов научных конференций. Опубликованные работы в полной мере соответствуют основному материалу диссертации. Автор неоднократно представляла результаты работы на российских и международных конгрессах и конференциях.

Основные положения диссертации изложены в автореферате, который оформлен согласно требованиям и полностью отражает суть работы. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации, нет. Имеются ряд вопросов дискуссионного характера.

Вопросы:

1. Можно ли данные, полученные на популяции Ивановской области по распространенности семейной дисбеталипопротеидемии, экстраполировать на другие регионы России?
2. Как часто в клинической практике пациентам с семейной дисбеталипопротеидемией помимо статинов назначаются фибраты или полиненасыщенные жирные кислоты?
3. Каким образом на практике мотивировать пациентов с возможной наследственной дислипидемией и отрицательными результатами генетического тестирования к длительному приему липидснижающей терапии?

Заключение

Диссертационная работа Блохиной Анастасии Викторовны «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной задачи медицины в области кардиологии – комплексное сравнение генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий и улучшение их дифференциальной

диагностики, изучение роли генетического тестирования в приверженности пациентов рекомендуемой гиполипидемической терапии.

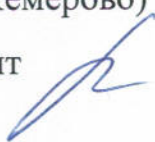
По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Блохиной А.В. полностью соответствует всем требованиям, в том числе п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г №842 в действующей редакции от 20 марта 2021 года, 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.

Официальный оппонент:

Специальность: 14.01.05 (кардиология)

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово)

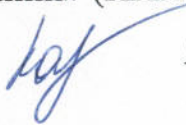
доктор медицинских наук, доцент



Василий Васильевич Кашталап

Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово), к.м.н.



Яна Владимировна Казачек

03.11.2022г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Сосновый бульвар д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: v_kash@mail.ru; kashvv@kemcardio.ru



В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданный на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроввергский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Блохиной Анастасии Викторовны на тему: «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями» по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва), адрес	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Кашталап Василий Васильевич, 30.07.1979, Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, доцент	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6	Заведующий отделом клинической кардиологии	<p>1. Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Петрова Т.С., Барбараш О.Л. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 6. – С. 36-41.</p> <p>2. Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыхова Д.И., Сергиенко И.В., Кашталап В.В., Мешков А.Н., Дуляков Д.В., Соколов А.А., Бойцов С.А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 6. – С. 16-23.</p> <p>3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Константинов В.О., Скибицкий В.В., Шапошник И.И. Существующие проблемы и новые</p>

