

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Минушкиной Ларисы Олеговны 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

Несмотря на значительный прогресс в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. внедрение молекулярно-генетической диагностики в клиническую практику, наличие доступной и эффективной гиполипидемической терапии (ГЛТ), ССЗ атеросклеротического генеза остаются основной причиной смертности как в России, так и за рубежом. Высокий уровень липопротеидов в плазме крови может быть обусловлен не только вторичной этиологией, но и иметь наследственный генез. Генетически обусловленное повышение уровня высокоатерогенных холестерина липопротеидов низкой плотности и ремнантов триглицеридов, без своевременного выявления и лечения, приводят к развитию преждевременных ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений. В настоящее время генетически детерминированные гиперлипидемии (ГЛП) остаются недостаточно диагностированными и неэффективно лечеными заболеваниями.

Трудности дифференциальной диагностики генетически детерминированных ГЛП обусловлены их выраженной фенотипической гетерогенностью. Например, семейная гиперхолестеринемия (СГХС), которая является одной из самых распространенных моногенных ГЛП, имеет значительное генетическое разнообразие (разные каузальные гены, различный спектр вариантов нуклеотидной последовательности) в сочетании с возможным наличием традиционных факторов риска ССЗ атеросклеротического генеза. Для больных семейной

дисбеталипопротеидемией (СДЛП) характерна межиндивидуальная вариабельность липидного спектра, разнообразие клинических проявлений, наличие сопутствующих метаболических заболеваний и состояний. Полигенная гиперхолестеринемия (ГХС) может как обуславливать выраженное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и имитировать моногенную ГХС, так и сочетаться с другими генетически детерминированными ГЛП.

Дифференциальная диагностика генетически детерминированных ГЛП является актуальной задачей в области современной кардиологии. Комплексное сравнение генетически детерминированных ГЛП между собой, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена ранее не проводили. Кроме того, оценку распространенности высокатерогенной СДЛП в России ранее не изучали, а биохимические алгоритмы ее диагностики не применяли.

Приверженность пациентов назначенному лечению также является принципиальной задачей практического здравоохранения. Для больных генетически детерминированными ГЛП, в т.ч. распространенной и высокоатерогенной СГХС, приверженность как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии – важнейший компонент комплексного ведения, направленный на снижение сердечно-сосудистого риска. В настоящее время доступны различные методы оценки приверженности и способы ее повышения. Информированность о результате генетического тестирования может способствовать улучшению приверженности пациента врачебным рекомендациям.

Диссертационная работа Блохиной А.В. посвящена комплексному сравнению фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных ГЛП – СГХС, СДЛП и полигенной ГХС между собой, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена; изучению распространенности СДЛП, информативности ее диагностических критериев; всестороннему изучению роли генетического тестирования в приверженности медикаментозной и немедикаментозной ГЛП.

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

Диссертационная работа Блохиной А.В. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методологическом уровне. Дизайн, этапы и методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам.

Степень достоверности результатов работы обусловлена проведенным анализом мощности исследований по большинству изучаемых в работе параметров, что позволило получить статистически значимые результаты. Следует подчеркнуть наличие проспективного наблюдения (6 месяцев) в рамках рандомизированного субисследования GENMOTIV-FH, а также репрезентативность выборки для оценки распространенности СДЛП.

Еще одной особенностью работы является использование современных методов генетической диагностики, а именно секвенирования нового поколения и прямого секвенирования по Сенгеру, шкал генетического риска, а также выполненная на высоком уровне интерпретация патогенности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности. Работу отличает применение современных методов статистического анализа.

Научные положения, выносимые на защиту, логично сформулированы и отражают суть проблемы. Их обоснованность и достоверность не вызывают сомнений. Результаты исследования, полученные Блохиной А.В., проанализированы в полном объеме и соответствуют всем необходимым критериям доказательной медицины. Аргументированные выводы и практические рекомендации объективно и полно отражают результаты представленной диссертационной работы.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Блохиной А.В. не вызывают сомнений.

Впервые была изучена распространенность СДЛП и оценена информативность ее диагностических критериев у лиц одного из регионов Центральной России (Ивановской области). Выявленная высокая распространенность атерогенной генетически детерминированной СДЛП свидетельствует о значительном бремени данного заболевания и подчеркивает необходимость его своевременной диагностики. Показано, что для выявления лиц с СДЛП в отечественной популяции наиболее целесообразным является использование в качестве основных критериев наличие у обследуемого гаплотипа $\epsilon_2\epsilon_2$ гена *APOE* и уровня ТГ $\geq 1,5$ ммоль/л. Использование этих критериев будет способствовать повышению выявляемости лиц с СДЛП, стратификации сердечно-сосудистого риска и своевременному назначению лечения. Показана также низкая диагностическая ценность стандартно используемого ApoB алгоритма.

Проведено комплексное сравнение показателей липидного спектра, выраженности атеросклероза каротидных и феморальных артерий, частоты и возраста постановки диагноза ишемической болезни сердца у больных СГХС, СДЛП и полигенной ГХС при сравнении друг с другом, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена. Важно отметить, что выявленные фенотипические различия будут способствовать дифференциальной диагностики генетически детерминированных ГЛП, постановки верного диагноза и назначению патогенетически обоснованной ГЛТ.

Обозначена роль информированности о результатах генетического тестирования на СГХС в приверженности как медикаментозной, так и немедикаментозной ГЛТ: знание пациентом о положительном результате генетического тестирования на СГХС может повысить долю лиц, соблюдающих врачебные рекомендации, а об отрицательном – снизить приверженность рекомендуемой ГЛТ, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с отрицательным результатом генетического тестирования.

Определение гаплотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ гена *APOE* и уровня ТГ для диагностики СДЛП, выявленные фенотипические различия генетически детерминированных атерогенных ГЛП, а также полученные данные о целесообразности информирования пациентов о результатах генетического тестирования на СГХС могут применяться в практической работе кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, а также в специализированных центрах нарушений липидного обмена.

Общая характеристика работы

Диссертация Блохиной А.В. оформлена по ГОСТ и состоит из стандартных разделов: включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, в том числе дизайна исследования и методов статистического анализа, изложение результатов собственного исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 196 источников. Также работа содержит приложение, состоящее из двух рисунков. Диссертация изложена на 195 страницах, наполнена 37 таблицами и 24 рисунками.

Во введении обозначена актуальность проблемы и степень ее разработанности, изложены цель и задачи исследования, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые результаты научного поиска и соответствуют полученным выводам диссертации. В целом вводный раздел диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Обзор литературы написан литературным языком в научном стиле и представляет собой всесторонний анализ фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных ГЛП, а также анализ проблемы приверженности пациентов врачебным рекомендациям.

В главе «Материал и методы» четко представлен дизайн кросс-секционного исследования сравнения ГЛП, а также исследования GENMOTIV-FH, являющегося субисследованием одноименного проспективного рандомизированного исследования. Подробно описаны

методы исследования, в т.ч. молекулярно-генетический анализ, используемые в субисследовании GENMOTIV-FH опросники, методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты» представлена клиническая характеристика участников исследований, тщательно описаны все этапы анализа полученных данных. Автор логически структурирует подразделы данной главы, выделяя результаты каждой из поставленных задач. Особое внимание уделено описанию сравнения генетически детерминированных ГЛП (СДЛП, СГХС, полигенной ГХС) между собой, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена. Подробно и последовательно представлены сравнения каждого из показателей липидного спектра, ультразвуковых маркеров атеросклероза каротидных и феморальных артерий, частоты и возраста постановки диагноза ишемической болезни сердца. Стоит отметить применяемые статические методы, в т.ч. модели логистической регрессии, с помощью которых при сравнении ГЛП был учтен ряд факторов, влияющих на развитие и прогрессирование атеросклероза. Автор представляет полноценную информацию о вводимых в анализ ковариатах (пол, возраст, индекс массы тела, курение, наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета, продолжительность приема статинов).

Проведена колоссальная работа по анализу и представлению результатов субисследования GENMOTIV-FH. Отражены все аспекты влияния генетического тестирования на приверженность как немедикаментозной, так и медикаментозной ГЛТ. Результаты работы иллюстрированы информативными рисунками, а также таблицами, что облегчает восприятие изложенного материала.

В главе, посвященной обсуждению результатов, автором сопоставляются собственные данные диссертационной работы с результатами, полученными в других исследованиях, как зарубежных, так и отечественных, что служит логическим обоснованием следующих далее **заклучения, выводов и практических рекомендаций,** которые в полной мере соответствуют поставленным целям, задачам и полученным

результатам, отражают актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. В приложении представлен наглядный информационный материал.

Автореферат и опубликованные 16 печатных работ полностью соответствуют основному содержанию работы, отражают основные результаты, выводы диссертационного исследования и саму суть работы. Автореферат содержит все необходимые разделы. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации, нет.

Хотелось бы вынести несколько вопросов в рамках дискуссии:

1. Имелась ли ассоциация между типом нарушений липидного обмена и фактом наличия у пациентов отягощенной наследственности?

2. Где место для проведения таргетного секвенирования в диагностическом алгоритме семейной дисбеталипопротеидемии?

3. Как можно объяснить достаточно низкий уровень Лп(а) во всех обследованных вами группах больных?

Заключение

Таким образом, 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 законченным, самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научно-практическая задача в области кардиологии по улучшению дифференциальной диагностики генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий и изучению возможного применения генетического тестирования для улучшения приверженности пациентов рекомендуемой ГЛТ, что важно для практической медицины.

По своей актуальности, научной и практической новизне диссертация соответствует всем требованиям, которые предъявляются к кандидатским

диссертациям, в том числе требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014г. №723; 21.04.2016г. №335; от 02.08.2016г. №748; от 28.08.2017г. №1024; от 01.10.2018г. №1168 и др.), а ее автор, Блохина Анастасия Викторовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Специальность: 14.00.06 (кардиология)

Профессор кафедры терапии, кардиологии
и функциональной диагностики с курсом
нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия»

Управления делами Президента

Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

Минушкина Лариса Олеговна

Подпись д.м.н., доцента Л.О. Минушкиной заверяю:

Ученый секретарь, д.м.н., проф.



Зверков И.В.

21 ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации (121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А). Сайт: www.cgma.su, тел. +7 (499) 149-58-27, e-mail: info@cgma.su

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 (Петроверигский 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 гиплипидемической 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)
Минушкина Лариса Олеговна, 06.10.1971, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, медицинские науки, доцент	Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, стр. 1А	Профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии	<p>1. Суворова Н.Н., Зюзина Ж.В., Минушкина Л.О., Рогожина А.А., Иосава И.К. Новое направление оппортунистического скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 1. – С. 10-15.</p> <p>2. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Зубова Е.А., Аверкова А.О., Чумакова О.С., Королева О.С., Данковцева Е.Н., Евдокимова М.А., Затеищikov Д.А. Распространенность наследственных факторов в разных возрастных группах у больных с острым коронарным синдромом // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27. – № 3. – С. 281-290.</p> <p>3. Rogozhina A.A., Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Alessenko A.V., Kurochkin I.N., Gutner U.A., Shupik M.A., Maloshitskaya O.A., Lebedev A.T. Changes in</p>

				<p>plasma sphingolipid levels against the background of lipid-lowering therapy in patients with premature atherosclerosis // Bulletin of Russian State Medical University. – 2021. – № 3. – P. 35-290.</p> <p>4. Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О., Кулешова С.В., Моляренко Е.В. Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике // КреMLEвская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 31-36.</p> <p>5. Rogozhina A.A., Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Alessenko A.V., Gutner U.A., Shupik M.A., Kurochkin I.N., Maloshitskaya O.A., Sokolov S.A. Lipidome features in patients with different probability of family hypercholesterolemia // Bulletin of Russian State Medical University. – 2019. – № 6. – С. 84-91.</p>
--	--	--	--	--

Согласна на обработку персональных данных

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Подпись д.м.н., доцента, профессора Минушкиной Л.О. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА»



(Handwritten signature in blue ink)

Минушкина Лариса Олеговна

«06» *сентября* 2022г.

(Handwritten signature in blue ink)

Зверков И.В.