

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
А.А. Костин



2021 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### Актуальность диссертационной темы

Болезнь Фабри является редкой наследственной лизосомной болезнью накопления с вовлечением различных органов и систем, наиболее значимыми являются поражение почек, сердца и центральной нервной системы. Нарушения функций жизненно важных органов развиваются в молодом возрасте, вызывая инвалидизацию трудоспособных пациентов и раннюю смертность. Болезнь Фабри занимает второе место по распространенности среди лизосомных болезней накопления (после болезни Гоше). В России в настоящее время выявлено около 300 пациентов с данным заболеванием, однако предполагается, что истинная распространенность болезни примерно

в 10 раз выше, составляя 1 случай на 50-100 тысяч населения. Несмотря на то, что первые симптомы болезни проявляются в детском или подростковом возрасте, в большинстве случаев заболевание диагностируется значительно позже, когда уже имеется повреждение почек, сердца, центральной нервной системы, что ухудшает эффективность ферментзаместительной терапии и прогноз больных.

Прогностическая значимость данной патологии, важность раннего начала специфического лечения диктует необходимость поиска новых подходов к диагностике болезни Фабри.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Научная и практическая ценность диссертационной работы Н.Р. Носовой не вызывает сомнений.

Впервые в отечественной литературе на достаточном клиническом материале (истории болезни 102 пациентов) проанализированы ранние клинические симптомы, определяемые у пациентов с болезнью Фабри. Наиболее важными для ранней диагностики заболевания автором выделены такие симптомы, как поражение периферической нервной системы и ангиокератомы. Определена высокая эффективность семейного скрининга в диагностике болезни и основное препятствие для его проведения в Российской популяции - географическое разобщение семей. Поражение периферической нервной системы и нарушенное потоотделение выделены автором как симптомы, ассоциированные с тяжелым течением болезни Фабри.

В работе впервые детально проанализирована роль субстрата накопления лизоглоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) в диагностике и оценке прогноза болезни Фабри. Показано, что уровень lyso-Gl3 имеет прогностическое значение только у женщин, прямо коррелируя с величинами индексов тяжести болезни. У мужчин величина концентрации lyso-Gl3

определяет высокую вероятность формирования классического фенотипа болезни (при его значении выше 26,3 нг/мл).

### **Общая характеристика работы**

Результаты диссертационной работы получены на статистически значимой относительно большой когорте пациентов с орфанным заболеванием (102 пациента), с применением современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования. Статистический анализ результатов проведенного исследования проведен с использованием современных методов.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 20 рисунками, содержит описание 4 клинических наблюдений. Изучены и проанализированы 3 российских и 112 зарубежных источников литературы.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья в научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus.

## **Значимость полученных автором результатов для развития диагностики внутренних болезней**

Полученные автором результаты имеют практическую значимость, прежде всего для неврологов, дерматологов, нефрологов, кардиологов, терапевтов и педиатров, так как на достаточной выборке пациентов с орфанным заболеванием охарактеризованы ранние клинические симптомы болезни Фабри, что позволяет своевременно заподозрить данную патологию.

В научной работе представлен алгоритм действий врача при подозрении на болезнь Фабри с учетом современных представлений о биохимических, энзимологических и молекулярно-генетических методах диагностики, подтверждена необходимость проведения комплексного обследования для выявления поражения органов-мишеней. Показана важность проведения семейного скрининга для диагностики болезни Фабри на ранних стадиях, в том числе у бессимптомных пациентов. Впервые определенные факторы тяжелого течения болезни.

Своевременная диагностика заболевания способствует более раннему началу лечения, что значительно улучшает прогноз пациентов с болезнью Фабри.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования могут быть использованы в программах последипломного образования неврологов, дерматологов, нефрологов, кардиологов и педиатров, так как знание ранних клинических особенностей болезни Фабри позволит своевременно заподозрить болезнь.

## **Замечания к работе**

Диссертационная работа Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри» заслуживает положительной

оценки. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Возник один вопрос: есть ли какие-то характерные ранние предикторы поражения того или иного органа/системы при болезни Фабри?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», выполненная под руководством д.м.н., профессора Моисеева Сергея Валентиновича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи - повышение частоты ранней диагностики болезни Фабри.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Носова Надежда Рудольфовна, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцентом, доктором медицинских наук Карауловой Юлией Леонидовной, обсужден и утвержден на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной

диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ  
ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 4 от «27»  
октября 2021 года.

Отзыв составила:  
профессор кафедры внутренних болезней  
с курсом кардиологии и функциональной  
диагностики им. акад. В.С. Моисеева  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
доцент, доктор медицинских наук  
(14.01.05 – Кардиология)

 Ю.Л.Караулова

Директор Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Носовой  
Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных  
биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни  
Фабри», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.