

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Д.В. Бутнару

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания Кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на Кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сафиулина Эльвира Ирековна, 1992 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.11. Нервные болезни. Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 968/Ао от 28.11.2019 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2018 года работает в должности врача-невролога Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель: Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Сафиулиной Эльвиры Ирековны на тему «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является законченной научно квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Научная работа посвящена изучению проблемы клинических и нейрофизиологических особенностей поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе. Эпидемиология системного амилоидоза остается до конца неизученным вопросом, в том числе в Российской Федерации. Однако, в последние

годы в связи с растущей осведомленностью врачей и доступностью методов диагностики, случаи заболевания стали выявляться чаще, в том числе на ранних стадиях, что особенно актуально для назначения патогенетической терапии. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе относится к нередким проявлениям заболевания. У большинства пациентов неврологическая симптоматика представлена разнообразными клиническими проявлениями периферической соматической и автономной невропатии, что приводит к затруднениям в определении этиологического фактора невропатии. Таким образом, важным представляется дальнейшее изучение клинической картины поражения периферической нервной системы в случаях наследственного транстиретинового амилоидоза и первичного AL-амилоидоза, а также оценка информативности используемых диагностических методов. Диссертационная работа Сафиулиной Эльвиры Ирековны выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Сафиулиной Эльвиры Ирековны получены ей самостоятельно на базе следующих подразделений ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. Дизайн исследования - проспективный. В исследование, проводившееся с октября 2017 года по ноябрь 2019 года, включено 34 пациента, которым был поставлен диагноз системного амилоидоза. Участникам исследования были выполнены клинический неврологический осмотр, подробное нейрофизиологическое и морфологическое исследование. Анализ представленных карт и результатов исследования выполнен лично автором. Лично Сафиулиной Эльвирой Ирековной было проведено заполнение разработанных для данного исследования научных карт. Ведение компьютерной базы данных пациентов с системным амилоидозом осуществлялось лично Сафиулиной Эльвирой Ирековной в соответствии с фактическими данными, номером обследуемого пациента, данными инструментальных методов обследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала с применением современных методов исследования пациентов с системным амилоидозом. Достоверность полученных данных основывается на адекватной выборке пациентов, с учетом разработанных критериев включения, применении современных методов обследования, включающих электронейромиографию, количественное сенсорное тестирование, лазерную конфокальную микроскопию нервов роговицы, морфологическое исследование биоптата кожного лоскута с оценкой плотности нервных волокон, а также на применении высокоточной статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа. Достоверность полученных данных подтверждена статистически, соответствует статистически значимой. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами вариационной статистики с использованием описательной статистики с вычислением медианы, межквартильного размаха. Для оценки достоверности различий между количественных признаков использовался непараметрический критерий Манна - Уитни (критерий ранговых сумм), для оценки достоверности различий качественных признаков использовался критерий Фишера (для парных выборок). Для статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая обработка результатов исследования производилась в программе Statistica 12. Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в Российской Федерации проведено подробное клинко-нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование пациентов с первичным AL- и наследственным транстиретиновым амилоидозом. В диссертационной работе приведены клинко-инструментальные особенности поражения периферической нервной системы в зависимости от типа амилоидоза, продолжительности заболевания, мутации гена транстиретина для пациентов с наследственным амилоидозом. Сопоставлялись данные нейрофизиологических и

морфологических методов исследования, позволившее выявить наличие связи между структурными и функциональными изменениями тонких нервных волокон в случаях первичного AL- и наследственного транстиретинового амилоидоза.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В диссертационной работе установлено, что выраженность клинических проявлений со стороны периферической нервной системы обусловлена характером отложения амилоида, а для наследственного амилоидоза также и типом мутации гена транстиретина. Показана информативность электронейромиографии (ЭНМГ) и количественного сенсорного тестирования (КСТ) в объективизации поражения толстых и тонких нервных волокон у пациентов с первичным AL- и наследственным транстиретиновым амилоидозом. Установлено, что лазерная конфокальная микроскопия нервов роговицы (ЛКМР) является информативным неинвазивным методом оценки состояния нервов роговицы у пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом, коррелирующим с состоянием тонких волокон нервов конечностей. Методика исследования биоптата кожи информативна для оценки состояния интраэпидермальных нервных волокон, несмотря на значительную вариабельность данного показателя, в то же время указанный метод инвазивен и малоинформативен в отношении обнаружения отложений амилоида. Используемые нейрофизиологические методы чувствительны, но нозологически неспецифичны. Необходимо генетическое обследование при подозрении на наследственный транстиретиновый амилоидоз, а также типирование амилоида в тканях.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Подробно раскрыта тема научного исследования. Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по диагностике поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе определяют перспективы их практического применения в неврологии. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной клинической практике врача-невролога при лечении больных с системным амилоидозом. Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны предложения и рекомендации по диагностике и оказанию неврологической помощи пациентам с системным амилоидозом.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской (докторской) диссертации Сафиулиной Эльвиры Ирековны на тему «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» внедрены:

- в лечебный процесс 2-го неврологического отделения Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в качестве рекомендаций: «Диагностика и лечение пациентов с системным амилоидозом и поражением периферической нервной системы» (Акт внедрения № 87 от 01.06.2022);
- в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в качестве учебного материала при изучении дисциплины Нервные болезни читаемых студентам (аспирантам) по специальности 3.1.24. Неврология (Акт внедрения № 88 от 01.06.2022).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Локальный этический комитет на заседании от 06.03.2018 постановил одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» (исполнитель работы Сафиулина Эльвира Ирековна). Выписка из протокола № 3-18 заседания Локального этического комитета.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Выполненная диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук полностью соответствует специальности 3.1.24. Неврология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в научных изданиях, индексируемом Scopus), 1 иная публикация по результатам исследования.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) О.Е. Зиновьева, Э.И. Сафиулина, Н.С. Щеглова, А.М. Носовский. Клинические и нейрофизиологические проявления поражения периферической нервной системы при наследственном транстиретиновом амилоидозе // Нервные болезни. – 2020. – Т.2. – С. 42-47.

2) Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С., В.В. Рамеев, З.В. Сурнина, Е.А. Степанова, Е.М. Гордеева. Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15. - №14. – С.12–17.

3) Зиновьева ОЕ, Сафиулина ЭИ, Щеглова НС и др. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы как метод диагностики невропатии тонких волокон у пациентов с системным амилоидозом// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13. - №5. – С. 56–61. [SCOPUS]

4) Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С., Носовский А.М. Состояние нервных волокон роговицы при системном амилоидозе // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т.137. - №5. – С. 231-237. [SCOPUS]

5) Сафиулина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Рамеев ВВ, Козловская-Лысенко ЛВ. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10. - №3. – С.12–18. [SCOPUS]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения // Manage pain. – 2017. – Т.4. – С.12-15.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XXIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», Москва, 2018;

2) IX междисциплинарном международном конгрессе «Manage pain», Москва, 2019;

3) XI Всероссийском съезде неврологов, Санкт-Петербург, 2019;

4) IV Всероссийской (с международным участием) Научной конференции молодых ученых - «Будущее неврологии», Казань, 2020;

5) XVI Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения», Москва, 2020.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Сафиулиной Эльвиры Ирековны «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 27 чел.

Результаты голосования: «за» – 27 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 17 июня 2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии Института клинической
медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.А. Парфенов

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.
Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

АКТ

Проверки достоверности первичной документации и личного участия Сафиулиной Эльвиры Ирековны, аспиранта 2020 года выпуска очной формы обучения кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в выполнении диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), **Воскресенская Ольга Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), **Филатова Елена Глебовна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), **Волель Беатриса Альбертовна**

на основании распоряжения проректора по научно-исследовательской работе от «01» июня 2022г. № 208/Р провели проверку первичных материалов кандидатской диссертации Сафиулиной Эльвиры Ирековны на тему «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» по специальности 3.1.24. Неврология.

Комиссии представлены следующие материалы исследований:

1. Список обследованных больных (34 пациента)
2. Индивидуальные регистрационные карты/опросники пациентов (34 экземпляра)
3. Информированные согласия пациентов (34 экземпляра)
4. Протоколы опросников DN4 и шкалы оценки тяжести невропатии NIS, результатов нейрофизиологических и визуализационных методов обследования нервных волокон (34 шт.)
5. Истории болезней пациентов/выписки из амбулаторных карт (34 экземпляра)
6. Компьютерная база данных в формате STATISTICA 12 (1 база)
7. Название организаций, где проводился сбор информации: Университетская клиническая больница № 3, ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова». Исследование проводилось с 2017 по 2020 гг.

Проверкой установлено: анализ представленных карт и результатов исследования выполнен лично автором. Лично Сафиулиной Эльвирой Ирековной было проведено заполнение разработанных для данного исследования научных индивидуальных карт. Ведение

компьютерной базы данных пациентов с системным амилоидозом осуществлялось лично Сафиулиной Э.И. в соответствии с фактическими данными, данными клинического неврологического осмотра, нейрофизиологических и визуализационных методов обследования нервных волокон. Автор провел статистический анализ полученных результатов. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала с использованием описательной статистики с вычислением медианы, интерквартильного размаха. Для оценки достоверности количественных признаков использовался непараметрический критерий Манна - Уитни (критерий ранговых сумм), для оценки достоверности качественных различий - критерий Фишера. Определение зависимости между двумя показателями осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Анализ полученных данных производился в программе STATISTICA 12.

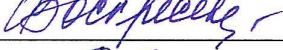

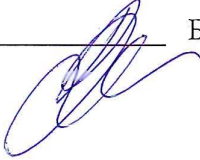
Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комиссия пришла к заключению, что первичная документация по диссертационной работе Сафиулиной Эльвиры Ирековны на тему «Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе» оформлена в соответствии с фактическими данными. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, нейрофизиологических и визуализационных исследований, проведена статистическая обработка данных.

В результате проверки, комиссия подтверждает достоверность первичных материалов, положенных в основу диссертационной работы и личный вклад Сафиулиной Эльвиры Ирековны в выполнение работы.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор  О.Н. Воскресенская
доктор медицинских наук, профессор  Е.Г. Филатова
доктор медицинских наук, профессор  Б.А. Волель