

УТВЕРЖДАЮ

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

Бутнару Д.В.

«20» 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры внутренних, профессиональных
болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.
Склифосовского.

Диссертация на тему «Значение клинических, современных
биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни
Фабри» выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и
ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.
Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).

Носова Надежда Рудольфовна, 1978 года рождения, гражданство
Российская Федерация, окончила Московскую медицинскую академию

имени И.М.Сеченова Минздрава России в 2001 году по специальности «Лечебное дело».

С 1 марта 2019г. прикреплена как соискатель ученой степени кандидата медицинских наук к кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1232/Аэ выдана 24 марта 2021 года в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Моисеев Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор и заведующий кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри» по специальности 14.01.04 Внутренние болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

Традиционно на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского изучаются проблемы редких болезней. Одной из таких болезней, изучаемых на кафедре с 2017 года, является болезнь Фабри. Болезнь Фабри - это редкая лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся нарушением обмена гликофосфолипидов вследствие недостаточности или отсутствия лизосомной α -галактозидазы А, что обусловлено мутацией гена GLA, расположенного на X-хромосоме. Снижение активности α -галактозидазы А приводит к накоплению гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов и тканей с нарушением их функции. Болезнь Фабри занимает второе место по распространенности среди лизосомных болезней накопления (после болезни Гоше). В России в настоящее время выявлено около 230 пациентов с данным заболеванием, хотя вероятная распространенность болезни в 10 раз выше (примерно 1 случай на 50-100 тысяч населения).

Болезнь Фабри имеет прогрессирующее течение, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Появление специфической терапии изменило прогноз данного наследственного заболевания, создало предпосылки для улучшения выживаемости больных и уменьшения частоты неблагоприятных исходов. Однако, несмотря на то, что первые симптомы болезни проявляются в детском или подростковом возрасте, в большинстве случаев на момент подтверждения заболевания у пациентов уже имеется повреждение почек, сердца, центральной нервной системы, что, безусловно, ухудшает эффективность ферментзаместительной терапии и прогноз больных. В связи с этим возникает необходимость формирования новых подходов к диагностике болезни Фабри.

В работе соискателя изучены истории болезни половины пациентов российской популяции, охарактеризованы ранние проявления болезни,

определена их специфичность, а также роль в диагностике и прогнозе заболевания, оценены методы диагностики и факторы на нее влияющие.

Безусловно, написанная диссертация является актуальной, поскольку позволит сформировать алгоритмы более ранней диагностики болезни Фабри и внедрить их в практику специалистов различного профиля.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач (анализ медицинской документации, составление базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Диссертационное исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала. Относительно небольшое количество пациентов с болезнью Фабри (102) объясняется редкостью изучаемого заболевания. Однако в данное исследование было включено около половины российских пациентов с диагностированной болезнью Фабри. Обращает внимание подробный анализ и высокий уровень статистической обработки данных, методы которой полностью соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов. Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования, не вызывая сомнений в достоверности.

Научная новизна результатов проведенного исследования

Впервые в отечественной литературе охарактеризованы ранние клинические симптомы, определяемые у пациентов с болезнью Фабри, исследована их распространенность и диагностическая ценность. Поражение периферической нервной системы, нарушенное потоотделение и ангиокератомы выделены автором как наиболее частые и специфичные,

поражение периферической нервной системы и ангиокератомы- важными для ранней диагностики болезни. Впервые определена высокая эффективность семейного скрининга в диагностике болезни и основное препятствие для его проведения в Российской популяции- географическое разобщение семей. Соискателем выявлены факторы, ассоциированные с тяжелым течением болезни Фабри, к которым относятся поражение периферической нервной системы и нарушенное потоотделение. В работе впервые детально проанализирована роль субстрата накопления лизоглоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) в диагностике и оценке прогноза болезни Фабри на относительно большой когорте пациентов, предложены значения концентраций для определения разных форм болезни Фабри у мужчин.

Практическая значимость проведенных исследований

Автором определена необходимость обращать внимание на возможные ранние проявления болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение, что позволит своевременно заподозрить правильный диагноз врачам смежных специальностей. В исследовании 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.

Учитывая высокую эффективность семейного скрининга, показана необходимость тестирования на болезнь Фабри всех родственников пробанда, которые входят в группу риска с учетом Х-сцепленного типа наследования, включая мужчин и женщин. Автором подчеркивается важность подробного изучения родословной пациента с болезнью Фабри для диагностики болезни у детей и подростков, что должно приводить к большей эффективности ферментзаместительной терапии.

Ценность научной работы соискателя ученой степени

Диссертационная работа Носовой Н.Р. имеет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего для неврологов, дерматологов, нефрологов, кардиологов и педиатров, так как на достаточной выборке пациентов с орфанным заболеванием охарактеризованы ранние клинические особенности болезни Фабри, что позволяет своевременно заподозрить болезнь и может быть использовано в клинической практике узких специалистов различного профиля. Ценность диссертационной работы Носовой Н.Р. также обуславливает впервые определенные факторы тяжелого течения болезни, что предполагает более раннее начало лечения и большее внимание к изменениям органов-мишеней.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике в клинике нефрологии, ревматологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 и в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом Комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Научное исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках диссертационной работы Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», протокол № 15-19 от 25.11.2019г.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в

диагностике болезни Фабри» соответствует специальности 14.01.04
Внутренние болезни.

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

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.

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

1. С.В. Моисеев, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын, П.И. Новиков, А.С. Моисеев, Н.В. Никифорова, Н.Р. Носова, В.В. Фомин. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. – 2017г. № 3. С. 13-20
2. Е.А. Каровайкина, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, Н.Р. Носова, В.В. Фомин. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. Клиническая фармакология и терапия. – 2018г. № 4. - С. 46-52.
3. Е.А. Каровайкина, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, Н.Р. Носова, А.М. Кучиева, П.И. Новиков, С.В. Моисеев Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. – 2019г. № 3.С.58-66.
4. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В., Каплунова В.Ю., Каровайкина Е.А., Рамеева А.С., Моисеев А.С., Тао П.П., Носова Н.Р. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. Клиническая фармакология и терапия. 2019г. №2 С.77-83.
5. Е.А. Тао, А.С. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, Н.Р. Носова, С.В. Моисеев Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в

Российской популяции. Клиническая фармакология и терапия. – 2020г. №2 С.34-39.

Статьи в научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus.

1. Моисеев, С. В., Исмаилова, Д. С., Моисеев А. С., Буланов Н. М., Каровайкина Е. А., Носова Н. Р., Фомин В. В. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. Терапевтический архив. – 2018г. №12 С. 17-22.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR; Амстердам 2018) – стендовый доклад.
2. 6-й Международный конгресс по болезни Фабри (Fabry disease update; Прага, 2019) – стендовый доклад.

Диссертация соответствует требованиям п.19 Положения о присуждении учёных степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Носовой Надежды Рудольфовны «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической

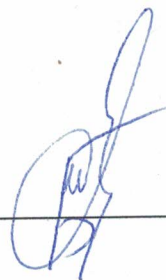
медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 30 человек.

Результаты голосования: «за» – 30 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 17 мая 2021 года.

Председательствующий на заседании:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних,
профессиональных болезней и
ревматологии Института клинической
медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Бобкова И.Н.