

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**

доктора медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия), профессора Вашакмадзе Нато Джумберовны на диссертационную работу Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Актуальность темы исследования**

Болезнь Фабри — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления. Интерес к указанной патологии в последние десятилетия возрос в связи с появлением новых данных об особенностях ее клинической картины и возможностях повлиять на течение и прогноз. Болезнь Фабри часто дебютирует в детском и подростковом возрасте, хотя полная клиническая картина манифестирует у взрослых пациентов, и на момент подтверждения заболевания уже имеется необратимое повреждение почек, сердца, центральной нервной системы, что, безусловно, ухудшает эффективность ферментзаместительной терапии и прогноз больных. Ранняя диагностика этого заболевания во многих случаях весьма сложна из-за полиморфной клинической картины, неспецифичности многих начальных симптомов и малой осведомленности медицинских работников по данной проблеме. Для лечения пациентов с болезнью Фабри в настоящее время существует патогенетическая ферментозаместительная терапия. При своевременной постановке диагноза и быстром начале лечения это позволяет повысить как продолжительность, так и качество жизни больных. Диссертация является актуальной и имеет несомненную практическую значимость, поскольку данные, полученные автором, позволят в дальнейшем разработать алгоритмы ранней диагностики болезни Фабри для специалистов различного профиля.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты диссертационной работы получены на анализе историй болезни статистически значимой относительно большой когорте пациентов с орфанным

заболеванием (102) с применением современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования.

В проведенном исследовании впервые в российской популяции:

а) охарактеризованы ранние клинические симптомы болезни Фабри, исследована их распространенность и диагностическая ценность,

б) определена эффективность семейного скрининга в диагностике болезни Фабри и основное препятствие для его проведения в Российской популяции,

в) детально проанализирована роль субстрата накопления lyso-GI3 в диагностике и оценке прогноза болезни Фабри.

Для статистического анализа результатов исследования применены адекватные методы. В связи с чем, достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

### **Научно-практическая значимость работы**

Автором тщательно проанализированы истории болезни 102 взрослых пациентов с доказанной болезнью Фабри, было обращено внимание на частоту различных ранних проявлений болезни, возраст появления симптомов, возраст постановки диагноза, а также методы постановки диагноза, проведены расчеты индексов тяжести болезни, тщательно собран и проанализирован семейный анамнез.

Поражение периферической нервной системы, нарушенное потоотделение и ангиокератомы выделены автором как наиболее частые и специфичные ранние проявления болезни Фабри, поражение периферической нервной системы и ангиокератомы- важными для ранней диагностики болезни. Впервые определена высокая эффективность семейного скрининга в диагностике 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. Наличие данных симптомов предполагает большее внимание к изменениям органов-мишеней.

В работе детально проанализирована роль субстрата накопления лизоглоботриаозилсфингозина (lyso-G13) в оценке прогноза болезни Фабри. Показано, что уровень lyso-G13 имеет прогностическое значение, но только у женщин, прямо коррелируя с величинами индексов тяжести болезни. Для мужчин важна степень повышения концентрации lyso-G13, значения выше 26,3 нг/мл определяют высокую вероятность формирования классического фенотипа болезни. Полученное пороговое значение ниже уровня, описанного в зарубежной литературе, где указывается концентрации 45 и 50 нг/мл.

Результаты исследования могут быть использованы в программах последипломного образования неврологов, дерматологов, нефрологов, кардиологов и педиатров, что должно повысить частоту ранней диагностики болезни Фабри.

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.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

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 более трети 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.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати и личный вклад автора.**

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. Основные положения диссертации были представлены на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR; Амстердам 2018) и 6-й Международном конгрессе по болезни Фабри (Fabry disease update; Прага, 2019).

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.

### **Оценка структуры, содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. 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. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований. 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 требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Общая оценка – положительная

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Носовой Надежды Рудольфовны на тему «Значение клинических, современных биохимических методов и семейного скрининга в диагностике болезни Фабри», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача- 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.

Профессор кафедры факультетской педиатрии ПФ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им И.М. Пирогова Минздрава России

д.м.н.,

Вашакмадзе Нато Джумберовна



Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1;

Тел. +7 (495) 434-14-22; e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru); сайт: <http://www.rsmu.ru/>