

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.05 - Кардиология), профессора Андреева Дениса Анатольевича 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

В последние десятилетия возрос интерес к орфанным заболеваниям, так как появились препараты для лечения данных болезней, улучшился прогноз у пациентов, ранее считавшихся безнадежными.

Болезнь Фабри — является редкой лизосомной болезнью накопления, для лечения которой разработаны и зарегистрированы в Российской Федерации два лекарственных препарата, которые представляют собой формы дефицитного при данной болезни фермента. Эффективность ферментзаместительной терапии напрямую зависит от сроков ее начала. При своевременной постановке диагноза и быстром начале лечения терапия позволяет повысить как продолжительность, так и качество жизни больных. Однако ранняя диагностика этого заболевания редка, в большинстве случаев диагноз ставится во взрослом возрасте, когда поражение органов-мишеней необратимы. Сложность ранней диагностики состоит в редкости болезни, малой осведомленности о ней врачей различных специальностей, полиморфности и разнообразии клинических проявлений. Диссертация Носовой Н.Р. является актуальной 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

Новизна данного исследования не вызывает сомнений. В проведенной работе впервые в российской популяции охарактеризованы ранние клинические симптомы болезни Фабри, выделены наиболее специфичные: поражение периферической нервной системы, нарушенное потоотделение и ангиокератомы, а также симптомы, ассоциированные с тяжелым течением болезни Фабри, к которым относятся поражение периферической нервной системы и нарушенное потоотделение.

Автором были детально проанализированы методы диагностики болезни Фабри в Российской популяции среди взрослых пациентов. Определена наибольшая эффективность семейного скрининга по сравнению с любыми другими протоколами скрининга, выявлено основное препятствие для его проведения - географическое разобщение семей.

Впервые в российской популяции детально проанализирована роль субстрата накопления лизоглоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) в диагностике и оценке прогноза болезни Фабри.

Результаты диссертационной работы получены на основании анализа историй болезни статистически значимой относительно большой когорте пациентов с орфанным заболеванием (102) с применением современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования. Для статистического анализа результатов исследования применены адекватные методы. Таким образом, достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций 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. Определялись частота различных ранних проявлений болезни, среди которых были выявлены самые частые, специфичные, а также значимые для ранней диагностики; возраст появления первых симптомов болезни и диагностическая задержка; а также методы постановки диагноза. Тщательно собран и проанализирован семейный анамнез, его роль в ранней диагностике, препятствия для его проведения. Проведены расчеты индексов тяжести болезни, рассчитаны корреляции индексов тяжести с ранними симптомами, а также концентрацией субстрата накопления lysoG13.

Соискателем выявлены факторы, ассоциированные с тяжелым течением болезни Фабри, к которым относятся поражение периферической нервной системы и нарушенное потоотделение. Наличие данных симптомов предполагает более раннее начало ферментзаместительной терапии и большее внимание к изменениям органов-мишеней.

Автором показано, что уровень lyso-G13 имеет прогностическое значение, но только у женщин, прямо коррелируя с величинами индексов тяжести болезни. Для мужчин определено пороговое значение, выше которого наиболее вероятно развитие классического фенотипа болезни.

Результаты исследования могут быть использованы в программах последиplomного 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- 102 пациента с болезнью Фабри. Учитывая редкость изучаемого заболевания, объем выборки представляется адекватным. Следует отметить 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 цели 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).

Автором самостоятельно разработаны план исследования, проведен анализ медицинской документации, составлена база данных, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

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.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе работы с диссертацией возник вопрос: какие симптомы/проявления болезни у кардиологических пациентов делают необходимым включение в диагностический поиск болезнь Фабри?

Заданный вопрос характеризует большой клинический интерес к представленной работе и не влияет на ее высокую оценку.

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.

Заведующий кафедрой функциональной
и ультразвуковой диагностики Института клинической
медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н, профессор _____

Д.А. Андреев

Подпись профессора Д.А.Андреева заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России

д.м.н, профессор _____

О.Н. Воскресенская

«08» марта 2021г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2,

Тел. +7 (495) 622 96 10;

e-mail: www.sechenov.ru