

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации **Вапакмадзе Нато Джумберовны** на диссертационную работу **Монсеева Алексея Сергеевича** «Поражение сердца при болезни Фабри», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность выбранной темы

Болезнь Фабри (БФ) – редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, характеризующаяся прогрессирующим поражением органов и систем. За последние годы количество пациентов с БФ выявленных в Российской Федерации значительно увеличилось, что стало результатом внедрения программ селективного и семейного скрининга. В отличие от многих других наследственных заболеваний, при БФ возможна патогенетическая терапия рекомбинантными препаратами альфа-галактозидазы, которая позволяет предупредить или замедлить прогрессирование поражения сердца, почек и других органов. Возможность эффективного лечения определяет необходимость своевременной диагностики БФ.

Поражение сердца относится к основным висцеральным проявлениям БФ, а нарушения сердечной деятельности нередко оказываются ведущими в клинической картине заболевания и могут быть причиной смерти таких пациентов. Кроме того, БФ сопровождается поражением почек, которое может способствовать увеличению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Особый интерес вызывает изучение целесообразности

ферментозаместительной терапии у женщин с БФ, так как результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что именно поражение сердца, развивающееся в старшем возрасте, может служить основным показанием для более раннего назначения патогенетического лечения пациенткам с этим заболеванием.

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнения, так как в Российской Федерации особенности клинических проявлений, в том числе поражения сердца, и течения БФ у взрослых пациентов в достаточно крупных исследованиях не изучались. Результаты проведенного соискателем исследования, несомненно, расширяют наши представления об этом редком заболевании и будут способствовать его распознаванию в клинической практике.

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

Диссертационное исследование выполнено на большом клиническом материале. В него были включены 150 пациентов с болезнью Фабри, подтвержденной при молекулярно-генетическом анализе. Диагноз болезни Фабри соответствовал современным критериям и не вызывал сомнения. Для диагностики поражения сердца соискателем использованы современные методы исследования, в том числе магнитнорезонансная томография с контрастированием гадолинием, которая была проведена 116 пациентам. БФ – это наследственное заболевание, первые проявления которого часто отмечаются в детском или подростковом возрасте и затем постепенно прогрессируют. При этом диагноз БФ обычно устанавливают поздно, иногда спустя десятилетия после начала болезни. Эти особенности позволили соискателю изучить естественное течение поражения сердца и риск развития сердечно-сосудистых осложнений при БФ у пациентов, не получавших патогенетическую терапию.

Дизайн и методология исследования были тщательно продуманы и подробно изложены в соответствующих разделах работы. Полученные данные проанализированы с использованием современных методов статистической обработки. Интерпретация и обсуждение результатов выполнены на основании собственных данных, а также анализа большого числа отечественных и зарубежных литературных источников.

Выносимые на защиту положения обоснованы автором и в полной мере отражают концепцию работы. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа основана на подробном и разностороннем анализе результатов обследования большого количества пациентов с БФ с применением современных методов оценки поражения сердца. Характеристика вариантов течения основного заболевания и выраженности сопутствующей патологии проведена в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями в РФ и международными данными.

Анализ полученных в работе данных и оценка достоверности результатов проведены с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики.

Впервые в российской практике использованы магнитно-резонансная томография с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиография для диагностики поражения сердца при БФ и изучены его исходы. Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе поражения сердца в общую тяжесть БФ, что определяет необходимость ранней диагностики и мониторинга кардиоваскулярных изменений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость представленной работы несомненна, поскольку результаты исследования дают более широкое представление о клинических проявлениях и течении поражения сердца при БФ и подходах к его диагностике. Представленные клинические наблюдения иллюстрируют различные варианты течения заболевания и подчеркивают важность его своевременной диагностики с целью назначения ферментозаместительной терапии.

Результаты исследования используются в клинике внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 4 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Sciences, 5 – в изданиях из перечня ВАК/РУДН.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа состоит введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Материалы изложены на 119 страницах, содержат 31 рисунка и 17 таблиц. Список литературы состоит из 152 источников (21 отечественных и 131 зарубежных).

Введение содержит обоснование актуальности проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования. Изложены теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В обзоре научной литературы подробно анализируются отечественные и зарубежные публикации по теме диссертационной работы и представлены современные представления о патогенезе и клинических проявления БФ, методах ее диагностики, поражении сердца при БФ, результатах ферментозаместительной терапии и ее влияния на кардиоваскулярные проявления.

В главе «Материалы и методы» описаны дизайн исследования, методы клинического и инструментального обследования больных, методы статистической обработки данных, которые включали в себя не только описательные параметры, но и анализ выживаемости методом Каплана-Мейера.

В главе «Результаты исследования» показаны результаты проведенных исследований. Было выявлено, что у половины из обследованных 150 пациентов с БФ наблюдались различные неблагоприятные исходы заболевания, которые включали терминальную хроническую болезнь почек, клинически значимые аритмии, инсульты, хроническую сердечную недостаточность и смерть, которые развивались в молодом возрасте. Смертность в группе пациентов с БФ составила около 10%, большинство умерших находились на заместительной почечной терапии. По данным магнитно-резонансной томографии, поражение сердца при БФ характеризовалось гипертрофией миокарда, нараставшей с возрастом, и часто встречалось как у мужчин, так и у женщин. Увеличение массы миокарда левого желудочка нередко сочеталось с интрамиокардиальным фиброзом, и систолической дисфункцией миокарда, которую оценивали с помощью speckle-tracking эхокардиографии. Наиболее тяжелое поражение сердца наблюдалось у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Результаты исследования подтверждают важное диагностическое значение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием, которая позволяет оценить не только размеры камер сердца, функцию левого желудочка и степень его гипертрофии, но и выявить очаги заместительного фиброза.

В четвертой главе «Обсуждение» приведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными других исследований, в том числе международных регистров. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационная работа, выполненная Моисеевым А.С., является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а полученные выводы в достаточной степени аргументированы.

Автореферат изложен на 21 страницах машинописного текста, иллюстрирован 3 рисунками и 6 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, в том числе, выводы

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Наличие единичных неточностей в изложении не влияет на ценность проведенного научного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Моисеева Алексея Сергеевича «Поражение сердца при болезни Фабри», выполненная под руководством д.м.н., профессора Павликовой Елены Петровны и научным консультированием член-корреспондентом РАН д.м.н., Фоминым Виктор Викторовичем, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной и практически значимой научной задачи по разработке методов ранней диагностики поражения сердца при болезни Фабри, имеющей важное значение для терапевтов и кардиологов.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела

П Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023г., а ее автор, Моисеев Алексей Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия).

Вашакмадзе Нато Джумберовна

15.01.2024,

Подпись Н.Д. Вашакмадзе удостоверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент, кандидат медицинских наук



Демина Ольга Михайловна

Индекс почтовый, адрес работы: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,

Телефон: +7 (495) 434-84-64