

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Жирова Игоря Витальевича на диссертационную работу **Моисеева Алексея Сергеевича** «Поражение сердца при болезни Фабри», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность избранной темы

Болезни накопления, поражающие сердце, – это неоднородная группа заболеваний, которые сопровождаются сходными клиническими проявлениями, несмотря на различия патогенеза и, соответственно, подходов к лечению, что определяет важность их дифференциальной диагностики. Причиной болезни Фабри является генетически детерминированный дефицит лизосомного фермента альфа-галактозидазы, поэтому для лечения этого заболевания на протяжении двух десятилетий с успехом применяют рекомбинантные препараты фермента.

Поражение сердца при болезни Фабри характеризуется нарастающей гипертрофией миокарда левого желудочка, которую обычно выявляют в старшем возрасте. При этом основное заболевание часто остается нераспознанным в связи с низкой информированностью врачей о болезни Фабри, хотя причиной поздней диагностики может быть и отсутствие других проявлений заболевания при атипичном его варианте. В связи с этим пациенты с кардиомиопатией Фабри могут длительно наблюдаться у кардиолога с диагнозом «гипертрофической кардиомиопатии» или «гипертонического сердца» и, соответственно, получают только симптоматическое лечение. Актуальной задачей является диагностика болезни Фабри у таких пациентов, в том числе путем внедрения программ селективного скрининга, позволяющих установить наследственные причины гипертрофии левого желудочка неясного происхождения. Важная роль

наследственных заболеваний отражена и в современных рекомендациях по диагностике и лечению кардиомиопатий. Актуальность работы определяется и изучением диагностического значения современных методов исследования миокарда, которые все шире используют в практической кардиологии.

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

Основные положения и выводы, сделанные автором, основываются на результатах обследования 150 пациентов с болезнью Фабри. Всем им было проведено молекулярно-генетическое тестирование, позволившее выявить патогенные варианты гена *GLA*, а также определение уровня Lyso-GL3, который сегодня считают надежным маркером болезни Фабри. Следует отметить, что автором были обследованы более двух третей взрослых пациентов с болезнью Фабри, выявленных в Российской Федерации на момент исследования, что позволяет получить представление об основных особенностях этого заболевания и его течении в российской популяции.

Обоснованность выводов соискателя подтверждается не только включением в исследование большого количества пациентов с болезнью Фабри, но использованием как стандартных (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, двухмерная эхокардиография), так и современных (магнитно-резонансная томография, speckle-tracking эхокардиография) методов исследования сердца, которые позволили частоту и выраженность структурных и функциональных изменений миокарда у обследованных пациентов. Использование такого подхода свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования.

Полученные данные проанализированы с помощью адекватных статистических методов, которые позволили сделать обоснованные выводы и дать практические рекомендации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В соответствии с целями и задачами исследования в работе оценена частота и течение поражения сердца при болезни Фабри. Ранее такие исследования в Российской Федерации не проводились. Впервые доказано, что кардиомиопатия Фабри нередко протекает под маской «гипертрофической кардиомиопатии» у

женщин старшего и пожилого возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что у всех пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения целесообразно исключать болезнь Фабри путем определения содержания Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови и/или молекулярно-генетического исследования.

При магнитно-резонансной томографии установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка может быть не только симметричной, но и асимметричной, что противоречит общепринятому мнению о том, что неоднородное утолщение миокарда левого желудочка характерно только для гипертрофической кардиомиопатии. Показана высокая частота развития заместительного фиброза миокарда при болезни Фабри, наличие которого отражает позднюю диагностику этого заболевания.

Впервые изучены показатели миокардиальной работы с помощью speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с болезнью Фабри и показана возможность наличия скрытой дисфункции миокарда до появления клинических признаков хронической сердечной недостаточности.

Опровергнуто ключевое значение укорочения интервала PQ в ранней диагностике поражения сердца у больных БФ.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением точных методов диагностики и большим количеством обследованных пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что поражение сердца часто встречается у взрослых пациентов с болезнью Фабри, обычно сопровождается клинически значимыми нарушениями ритма сердца, прежде всего фибрилляцией предсердий, и может быть причиной смерти в относительно молодом возрасте. Ранняя диагностика кардиомиопатии Фабри имеет важное практическое значение, учитывая доступность ферментозаместительной терапии, которая в длительных контролируемых и неконтролируемых исследованиях задерживала прогрессирование гипертрофии левого желудочка. При этом данные, полученные автором, свидетельствуют о том, что в Российской Федерации, как и в других странах, диагноз болезни Фабри

врачи устанавливают с большим опозданием (иногда через 20-30 лет и более), даже при наличии типичных клинических симптомов, появляющихся в детском или подростковом возрасте.

Хотя у женщин с учетом X-сцепленного типа наследования болезни Фабри поражение сердца формируется позднее, чем у мужчин, тем не менее, результаты диссертационного исследования подтверждают возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов не только мужского, но и женского пола. Более того, у женщин прогрессирующая гипертрофия миокарда вносила больший вклад в тяжесть заболевания, в том числе за счет часто развития нарушений ритма сердца, в то время как у мужчин в целом более важное значение имело поражение почек, приводившее к развитию диализзависимой хронической почечной недостаточности в молодом возрасте.

Результаты исследования подтверждают важность применения магнитно-резонансной томографии для диагностики и дифференциальной диагностики поражений сердца различной природы, включая кардиомиопатию Фабри. С научной точки зрения большой интерес представляют результаты определения продольной деформации левого желудочка и миокардиальной работы при speckle-tracking эхокардиографии у пациентов, страдавших и не страдавших гипертрофией левого желудочка. Изучение этих показателей в динамике может иметь значение для оценки прогноза и эффективности патогенетической терапии, хотя этот вопрос нуждается в изучении в новых исследованиях.

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, включенных в перечни ВАК и РUDN.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, 17 таблицами. Библиографический список содержит 152 источников.

Во введении отражены актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно описаны этиология и патогенез, эпидемиология болезни Фабри, ранние клинические проявления (нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения), признаки поражения сердца и других органов, в частности центральной нервной системы и почек. Представлены результаты скрининговых исследований, которые проводились в разных странах среди пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного генеза (гипертрофической кардиомиопатии). Выделены спорные аспекты, требующие дополнительного изучения.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования: представлена подробная характеристика пациентов, детально описаны лабораторные методы и критерии диагностики болезни Фабри, методология проведения магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии, изучаемые исходы, а также статистические методы обработки данных.

В третьей главе приведены результаты диссертационного исследования. В целом гипертрофия левого желудочка была выявлена примерно у половины обследованных пациентов. Она нередко была выраженной, особенно у мужчин с терминальной хронической почечной недостаточностью, и сочеталась с наличием очагов фиброза миокарда, выявленных при контрастировании гадолинием. Основными проявлениями поражения сердца при болезни Фабри были нарушения проводимости и ритма сердца, в частности фибрилляция предсердий. Высокая смертность от сердечно-сосудистых причин в исследованной выборке указывает на неблагоприятность прогноза и необходимость более ранней диагностики заболевания с целью своевременного начала ферментозаместительной терапии. Предполагать диагноз болезни Фабри у пациентов с «гипертрофической кардиомиопатии» следует в случае развития гипертрофии миокарда после 20-30 лет и наличии ранних симптомов, типичных для этого заболевания.

В четвертой главе подробно обсуждаются полученные результаты исследования и проводится их сравнение с зарубежными данными. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационная работа представляет собой завершенное исследование. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам и статистически обоснованы.

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Основными достоинствами диссертации являются большой размер выборки (несмотря на редкость заболевания в общей популяции) и использование адекватных современных методов исследования сердца, таких как магнитно-резонансная томография с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиография. Принципиальных замечаний нет. Есть вопросы, ответы на которые я хотел бы получить в рамках дискуссии:

1. Каков на Ваш взгляд оптимальный алгоритм сортировки пациентов с подозрением на болезнь Фабри? В каких учреждениях он может быть произведен?
2. Каковы наиболее важные «красные флаги», которые можно рекомендовать практикующему кардиологу для выявления пациентов с высоким риском наличия данного заболевания?
3. Есть ли особенности симптоматической терапии кардиологических проявлений болезни Фабри?

Еще раз хочу отметить, что работа является завершенным научным проектом по замыслу и результатам и принципиальных замечаний к ней нет.

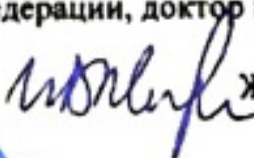
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Моисеева Алексея Сергеевича «Поражение сердца при болезни Фабри», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством д.м.н., профессора Павликовой Елены Петровны и научным консультированием член-корреспондентом РАН д.м.н. Фоминым Виктором Викторовичем, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение задачи по улучшению диагностики поражения сердца у пациентов с болезнью Фабри, имеющей важное значение для кардиологов и терапевтов.

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

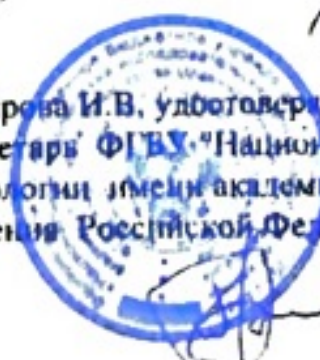
Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.00.06 – Кардиология).

 Жиров Игорь Витальевич

Подпись Жирова И.В. удостоверено.

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

Индекс почтовый, адрес работы: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Телефон: +7 (495) 150-44-19

Электронная почта: info@cardioweb.ru

12.01.2024г.