«Утверждаю»

Директор,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Д.Б. Никитюк

«18» 02 2019г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной новизне и практической значимости диссертационной работы Мовсисян Гоар Борисовны «Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - «Педиатрия»

Актуальность темы

Изучение проблемы редких болезней в детском возрасте значимо возросло за последние годы, что обусловлено прежде всего расширением возможностей ранней диагностики, появлением эффективных способов лечения больных, страдающих орфанной патологией. Внедрение высокотехнологических способов диагностики многих наследственных болезней (современные методы аналитической биохимии, энзимодиагностики, молекулярно-генетические и др.) дали возможность ранней верификации редкой патологии и включения высокоэффективных методов терапии ряда тяжелых орфанных болезней, от которых пациенты ранее неизбежно погибали. Одну из наиболее распространенных групп заболеваний в структуре орфанной

патологии представляют лизосомные болезни накопления, включающие до 50 различных нозологических форм.

Болезнь Гоше – наиболее распространенная аутосомно-рециссивно наследуемая патология из группы лизосомных болезней накопления, которая характеризуется генетически обусловленным дефицитом фермента β-D-глюкозидазы, приводящего к накоплению его нерасщепленного субстрата глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы с развитием картины полиорганного поражения. Основными признаками болезни Гоше являются увеличение паренхиматозных органов в виде спленомегалии и гепатомегалии, цитопенический синдром и симптомы поражения костно-суставной системы (костные боли, костные кризы, патологические переломы, асептические некрозы, остеопороз), в ряде случаев поражение центральной нервной системы.

В настоящее время в связи с отсутствием систематизированного алгоритма диагностики и наблюдения пациентов детского возраста с болезнью Гоше диагноз устанавливается в отсроченном периоде и нередко на стадии необратимых осложнений в виде выраженных костных изменений, прогрессирования неврологической симптоматики. Кроме того, создание алгоритма диагностики позволит избежать большого количества медицинских назначений, лечебных процедур и хирургических вмешательств, сократить период установления диагноза с момента появления первых симптомов болезни.

Несмотря на значительный прогресс при изучении лизосомной патологии, до настоящего времени недостаточно изучен спектр мутаций в педиатрической когорте пациентов РФ с болезнью Гоше, сохраняются значительные трудности в определении клинико-генетических корреляций: в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной, что подчеркивает значимость генотипа в определении характера течения и прогноза заболевания.

Назначение неадекватно высоких или недостаточных доз ферментной заместительной терапии без корректного учета состояния ребенка требует разработки персонализированного подхода к проведению этиопатогенетического лечения у детей с болезнью Гоше.

Следует еще раз отметить, что несвоевременное назначение патогенетической терапии приводит к прогрессирующей задержке физического развития, развитию угрожаемых жизни органомегалии, геморрагического синдрома, деструктивных изменений костной ткани, способствующих инвалидизации и значимому снижению качества жизни ребенка.

Оптимизация алгоритмов диагностики и мониторинга пациентов с болезнью Гоше для своевременной верификации диагноза позволит сократить частоту ошибочных диагнозов, полипрагмазии, максимально быстро достичь эффекта терапии и стабилизации состояния ребенка.

Планирование персонифицированной помощи больному с орфанной патологией, адекватного лекарственного обеспечения, максимально продуктивного мониторинга и оценки эффективного лечения требует получения достоверной информации, которую можно собрать и систематизировать путем создания и регулярного анализа клинического регистра пациентов.

В связи с вышесказанным, актуальность работы Мовсисян Г.Б. не вызывает сомнений, данное исследование является и своевременным, и актуальным.

Научная новизна работы

В диссертационной работе Мовсисян Г.Б. впервые в российской педиатрической практике разработан клинический регистр детей с болезнью Гоше, благодаря которому изучены эпидемиологические и демографические показатели, естественное течение заболевания в большой когорте детей, с оценкой симптомов при манифестации болезни, семейного анамнеза,

трудностей диагностики, а также диагностической значимости различных лабораторных и инструментальных методов обследования.

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения у 91 пациента с выявлением 28 различных патогенных вариантов из них 7 новых мутаций, не описанных ранее. Описаны основные генофенотипические корреляции, позволяющие в ряде случаев прогнозировать течение заболевания и оптимизировать его мониторинг.

Впервые проведена сравнительная характеристика демографических, эпидемиологических, антропометрических, молекулярно-генетических, клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с различными типами болезни Гоше.

Представлены результаты оценки долгосрочной ферментной заместительной терапии и доказана ее эффективность для купирования ключевых симптомов заболевания и положительное влияние на качество жизни пациентов.

Предложены инструменты для оптимизации выявления и ведения пациентов с болезнью – алгоритмы диагностики и мониторинга заболевания, описан способ дополнительной оценки эффективности патогенетической терапии с помощью методики фиброэластометрии печени и селезенки.

Значимость для развития отрасли полученных автором результатов

На основании полученных в исследовании данных оптимизированы клинические рекомендации по ведению детей с болезнью Гоше.

Разработан электронный регистр пациентов, который позволяет поддерживать систематизацию и достоверность данных, их оценку в динамике. Автором проведена оценка регистра, проанализированы особенности течения различных типов болезни Гоше, проанализирована эффективность терапии.

Выявлено 7 новых мутаций гена GBA, что позволит пополнить международную базу данных человеческого генома почти на 2%.

Предложена оптимизация выявления и мониторинга детей с болезнью Гоше с помощью усовершенствованных алгоритмов диагностики и ведения пациентов.

Достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту

Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов практических рекомендаций. В приведенном списке литературы значится 235 источников, из которых 28 отечественных и 207 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована рисунками, таблицами и клиническими наблюдениями. Выводы и практические рекомендации логично исходят из полученных результатов исследований, обоснованы большим фактическим материалом и отражают их содержание.

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. В главе, посвященной обзору литературы, представлены современные сведения о клинической картине и молекулярно-генетической основе заболевания, перспективные и патогенетические основы лечения, отражены основные этапы оптимизации мониторинга заболевания. Во второй главе отражены пациенты и методы обследования, представлен структурированный дизайн исследования, описано применение методов статистической обработки.

Обоснованность и достоверность полученных результатов определяются современным научно-методическим уровнем и достаточным объемом материалов исследования. Все полученные результаты проанализированы с помощью современных статистических методов и статистических значимы.

При обсуждении полученных данных использовано сопоставление собственных результатов с данными публикаций по теме исследования, установлены совпадающие, новые и уточняющие сведения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI Европейской международной конференции, посвященной болезни Гоше – The

European Working Group on Gaucher Disease (Хайфа, 2014); в рамках Встречи молодых ученых - Young investigator meeting (Москва, 2015) и Gaucher Preseptorship - 2015 (Прага, 2015); на 7-ом Европейском конгрессе педиатров «7th Europediatrics» (Флоренция, 2015); на международном симпозиуме общества по изучению врожденных дефектов метаболизма - Annual Symposium of the Society for the Study 7 of Inborn Errors of Metabolism (Лион, 2015); на XVIII, XIX и XX-ом Конгрессах педиатров России с международным участием - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2015- 2016, 2018) и на XVIII Съезде педиатров России - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2017).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации построены на основании доказательных исследований и могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области наследственных болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, гематологии. Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров, гастроэнтерологов, гематологов, генетиков, психоневрологов, травматологов-ортопедов.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации

Необходимо отметить большой объем выполненной автором работы. В целом, диссертационная работа написана грамотно, научным языком, имеет правильную структуру. Работа затрагивает малоизученные аспекты орфанной патологии и представляет значительный интерес для специалистов, занимающихся редкой патологией, а также педиатров, гематологов, гастроэнтерологов, генетиков, психоневрологов, травматологов-ортопедов.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования Мовсисян Г.Б. нет.

В ходе рассмотрения диссертации возник следующий вопрос к диссертанту:

1. С чем могут быть связаны биохимические изменения (с-м цитолиза, дислипидемия) при болезни Гоше у детей? При каком болезни наиболее часто они выявляются?
2. Есть ли различия в частоте и особенностях сопутствующей патологии у детей с разными типами болезни Гоше?
3. С какой целью проводилось исследование иммуноглобулинов у детей? Есть ли необходимость мониторинга данного показателя при дальнейшем наблюдении за больными?

Заключение

Диссертационная работа Мовсисян Гоар Борисовны «Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации», выполненная под руководством академика РАН, д.м.н. Намазовой-Барановой Л.С. и научного консультанта к.б.н. Савостьянова К.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи – совершенствование методов диагностики и мониторинга детей с болезнью Гоше.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии и уровню внедрения диссертация соответствует требования п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Мовсисян Гоар Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Мовсисян Гоар Борисовны «Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников лаборатории возрастной нутрициологии, отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 24 от 08.02.2019г.

Заведующая отделением
педиатрической гастроэнтерологии,
гепатологии и диетологии,
доктор медицинских наук,
профессор РАН Строкова Татьяна Викторовна

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14
Тел. (495) 698-5360
Тел/факс (495) 698-5379
Адрес электронной почты: mailbox@ion.ru
Адрес сайта: http://www.ion.ru

Личную подпись д.м.н. Строкой Т.В. заверяю,
Ученый секретарь
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
кандидат технических наук Смирнова Елена Александровна

Дата 18 февраля 2019г.