# ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.023.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12.03.2019 г № 6

О присуждении Мовсисян Гоар Борисовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации» по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» принята к защите 18 декабря 2018 года, протокол № 63 диссертационным советом Д 001.023.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012 г., частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ № 344 НК от 18.12.2018 г.

Соискатель Мовсисян Гоар Борисовна, 1988 года рождения, в 2011г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, по специальности «Лечебное дело», в 2016 г. окончила обучение в аспирантуре в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по

специальности "Педиатрия", работает врачом-педиатром в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НИИ Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, академик РАН Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии педиатрического факультета, заведующая.

Научный консультант – кандидат биологических наук, Савостьянов Кирилл Викторович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Сметанина Наталия Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заместитель директора;

2. Захарова Екатерина Юрьевна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-

генетический научный центр», лаборатория наследственных болезней обмена веществ, заведующая.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи”, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Строковой Татьяной Викторовной, доктором медицинских наук, профессором РАН, заведующей отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, указала, что по актуальности, научной новизне, практической значимости, методике исследования и представленным результатам диссертация Мовсисян Гоар Борисовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи – совершенствование методов диагностики и мониторинга детей с болезнью Гоше.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 8 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье “Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в РФ по данным педиатрического регистра” (Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Романюк А.М. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в РФ по данным педиатрического регистра. Педиатрическая фармакология. 2016; 13(4): 354-361) изложены результаты анализа данных разработанного электронного регистра детей с болезнью Гоше в РФ, проведена сравнительная характеристика демографических и клинико-генетических параметров между тремя клиническими формами с выявлением характерных признаков. Личный вклад автора 75%.

В статье “Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей” (Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Гундобина О.С., Семикина Е.Л., Рязанов М.В., Травина М.Л., Черников В.В., Пушков А.А., Букина Т.М. Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(5): 383-392) представлены первые результаты анализа долгосрочного патогенетического лечения болезни Гоше в РФ с определением сроков достижения ключевых целей терапии. Личный вклад автора 70%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- д.м.н., профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России Поляковой С.И. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- к.м.н., главного внештатного детского специалиста гастроэнтеролога, заведующей отделением гастроэнтерологии, руководителя Центра детской гастроэнтерологии и Центра ВЗК ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» Скворцовой Т.А. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии, гематологии и молекулярной генетики, в частности, в диагностике и наблюдении детей с болезнью Гоше. Выбор ведущей организации обосновывается наличием лаборатории возрастной нутрициологии и отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, отделения аллергологии, а также наличием профильных специалистов, педиатров и гастроэнтерологов, способных оценить уровень представленной диссертационной работы и соответствующих публикаций. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** отечественный электронный педиатрический регистр болезни Гоше – инструмент для эффективного мониторинга течения орфанной патологии;

**предложены** оптимизированные алгоритмы для эффективной диагностики и ведения детей с болезнью Гоше с учетом особенностей отечественной системы здравоохранения;

**доказана** перспективность оценки генофенотипических корреляций для прогноза болезни Гоше и применения критерия качества жизни для оценки состояния здоровья и эффективности лечения;

**введен** новый метод для оценки динамики гепатолиенального синдрома на фоне ферментной заместительной терапии путем проведения фиброэластометрии печени и селезенки.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** валидность, чувствительность и специфичность шкалы для интерпретации значений плотности селезенки по данным фиброэластометрии, которая может служить дополнительным объективным критерием оценки эффективности патогенетической терапии болезни Гоше у детей;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован** комплекс библиографических, аналитических, медико-статистических, математико-статистических методов, метода экспертных оценок;

**изложены** вопросы эпидемиологии болезни Гоше у детей в РФ, которые объясняют особенности течения заболевания с учетом его географического распределения;

**раскрыты** основные проблемы и диагностические ошибки на этапе поиска окончательного диагноза, чтобы избежать необоснованных вмешательств у детей в будущем;

**изучены** тенденции заболеваемости и распространенности болезни Гоше среди детей в Российской Федерации, молекулярно-генетические особенности заболевания с выявлением 7 новых патогенных вариантов гена *GBA* что позволит пополнить международную базу данных мутаций человеческого генома (Human Genome Mutation Database, HGMD) почти на 2%; проведена оценка динамики клинических, лабораторно-инструментальных параметров и качества жизни на фоне долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше у детей с определением сроков достижения ключевых целей лечения;

**проведена модернизация** методических подходов в оказании медицинской помощи детям с болезнью Гоше путем разработки электронного клинического регистра, который позволяет поддерживать систематизацию данных о пациентах и оценивать параметры в динамике; предложены усовершенствованные для педиатрической практики РФ алгоритмы диагностики и мониторинга БГ, которые могут быть использованы для выявления групп риска по наличию заболевания и их своевременного специализированного обследования; определения степени выраженности клинических проявлений; установления объема лечебных мероприятий и оценки эффективности ферментной заместительной терапии.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** в повседневную работу отделения гастроэнтерологии с гепатологической группой НИИ Педиатрии и консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России электронный регистр болезни Гоше, алгоритмы диагностики и мониторинга орфанной патологии и запатентованный способ оценки эффективности ферментной заместительной терапии с применением методики фиброэластометрии печени и селезенки. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, внедрены в лекционный курс и используются в учебном процессе студентов и клинических ординаторов на

кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова" Минздрава России и на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет);

**определены** перспективы практического применения электронного регистра, генофенотипических корреляций, фиброэластометрии селезенки и педиатрического вопросника PedsQL для дальнейших научных исследований в области болезни Гоше;

**создан** комплексный подход к диагностике и мониторингу детей с болезнью Гоше с применением усовершенствованных алгоритмов;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с болезнью Гоше.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

высокая степень достоверности результатов диссертационной работы подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и задачам на этапе планирования, наличием достаточного количества наблюдений, использованием современных методов лабораторного и инструментального обследования, адекватных способов обработки информации и статистического анализа для интерпретации полученных результатов;

**теория** проведенного исследования построена на известных, опубликованных в международной литературе, проверяемых данных и фактах о целесообразности создания регистра и внедрения оптимизированных для педиатрической группы пациентов алгоритмов диагностики и наблюдения в программу обследования пациентов с болезнью Гоше;

**идея** разработки и создания отечественного инструмента для эффективного мониторинга болезни Гоше **базируется** на мировом опыте создания международных и локальных регистров;

**использованы** за основу ранее разработанные зарубежными авторами международные регистры болезни Гоше и алгоритм диагностики в педиатрической когорте пациентов;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов о положительном влиянии ферментной заместительной терапии на клинико-лабораторные, инструментальные параметры и качество жизни пациентов, с опубликованными данными в независимых зарубежных источниках по изучаемой тематике;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов и медианы (25; 75-й процентили). Оценка различий проведена для количественных признаков с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа — рангового дисперсионного критерия Краскела-Уоллиса, для качественных (дискретных) признаков — с помощью критерия хи-квадрат (при df=2). Погрупповой статистический анализ проводился с применением критериев Манна−Уитни и $\chi^2$. Количественные признаки в зависимых (парных) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, качественные признаки — с использованием критерия МакНемара. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Спирмана (r). Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha$=0,05. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Определение уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых.

**Личный вклад соискателя** состоит в активном участии на всех этапах исследования: сборе, обработке и анализе данных о пациентах, апробации результатов исследования, подготовке и написании публикаций по выполненной научной работе.

На заседании 12.03.2019 года диссертационный совет принял решение присудить Мовсисян Г.Б. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 12 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 27, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета А.А. Баранов

Ученый секретарь
диссертационного совета И.В. Винярская

"12" марта 2019 г.