

**Отзыв на автореферат диссертационной работы**  
**Соловьевой Анастасии Александровны**  
**на тему: «Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у**  
**взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа», представленной к защите на**  
**соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям**  
**«Гематология и переливание крови» (14.01.21),**  
**«Лучевая диагностика и лучевая терапия» (14.01.13)**

Диссертационная работа Соловьевой Анастасии Александровны посвящена актуальной проблеме - изучению МР-семиотики костных проявлений болезни Гоше I типа у взрослых, сопоставлению выявленных изменений с другими симптомами этого заболевания и оценке изменений состояния костей на фоне заместительной ферментной терапии.

Это первая в Российской Федерации работа, посвященная данной проблеме. Рентгенологическое исследование костей нельзя признать столь точным и специфическим методом, как МРТ, позволяющее в различных режимах и с высокой точностью визуализировать костную ткань, костный мозг, суставы, перисуставные ткани. Изучение диагностических возможностей МРТ будет способствовать расширению использования этого метода и улучшению понимания сути патологического процесса.

В диссертационное исследование включена достаточно большая группа пациентов с болезнью Гоше I типа (86 человек), которые обследовались и наблюдались в соответствии с самыми современными протоколами диагностики и лечения в специализированном отделении орфанных заболеваний, отделениях магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики на базе Гематологического научного центра РАН – ведущего учреждения в стране, занимающегося подобными заболеваниями. Динамика костных изменений и других проявлений болезни Гоше отслеживалась в процессе заместительной ферментной терапии на протяжении 2-10 лет. Один из особенно интересных аспектов данной работы - изучение влияния спленэктомии (проведенной у 34% пациентов) на динамику клинических проявлений, включая состояние костной ткани, на фоне заместительной ферментной терапии. Таким образом, в работе проанализирован уникальный клинический материал.

Исследование построено как проспективное, с элементами ретроспективного анализа. В ходе работы проанализирован большой объем данных лучевой диагностики: 486 рентгенограмм бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в прямой проекции, 246 МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных

суставов в режимах T1, T2, STIR; у 92% пациентов был проведен ретроспективный анализ 553 МР-исследований. Автором установлено, что лучевая картина поражения костно-суставной системы может носить обратимый и необратимый характер. Обратимые изменения прежде всего обусловлены инфильтрацией костного мозга клетками Гоше, а также остеопенией, остеопорозом, отеком костного мозга и отражают вовлечение клеток костного мозга в патологический процесс; такие изменения выявлены у подавляющего большинства (95%) нелеченых пациентов с болезни Гоше. Необратимые изменения по сути являются следствием первичных - остеонекрозы, очаги остеолизиса, остеосклероз, патологические переломы и деформации (выявлены у 97% пациентов). Разработаны лучевые критерии и шкала степени тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше. По тяжести поражения костно-суставной системы выделены 4 группы пациентов: с легким, умеренно тяжелым, тяжелым и сверхтяжелым поражением костно-суставной системы. Сравнительный анализ полуколичественного («шкала нагрузки») и количественного (по содержанию жировой фракции) методов оценки лучевых изменений костного мозга при болезни Гоше свидетельствует о высокой информативности и взаимодополняемости указанных методов МР- исследования. Оба этих метода со сходной информативностью позволяют проводить неинвазивную полуколичественную/количественную оценку наличия и степени выраженности специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше.

Для оценки динамики были использованы методы многофакторного регрессионного анализа на повторных измерениях, что позволило включить данные, полученные на разных сроках наблюдения от начала патогенетической терапии (от 2 до 10 лет).

МРТ является высокоинформативным методом диагностики и контроля за динамикой обратимых изменений, которые на фоне заместительной ферментной терапии могут регрессировать частично или полностью. Признаки регресса начинают определяться через 12 месяцев от начала терапии. Устранение обратимых изменений чрезвычайно важно с точки зрения профилактики болезненных и инвалидизирующих вторичных изменений. Необратимые изменения резистентны к патогенетической терапии и подлежат динамическому наблюдению для своевременного проведения ортопедического лечения.

У спленэктомированных пациентов до лечения зарегистрирована более выраженная и распространенная специфическая инфильтрация с отеком костного мозга, чем в группе неспленэктомированных больных. Темпы восстановления МР-показателей костного мозга у неспленэктомированных пациентов выше.



На основании выполненной работы сформулированы практические рекомендации о том, что для оценки эффективности патогенетической терапии взрослым пациентам с болезнью Гоше 1 типа следует проводить контрольную МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов 1 раз в 12 месяцев; контроль эффективности патогенетической терапии базируется на оценке динамики специфической инфильтрации костного мозга, выявляемой с помощью МРТ.

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Текст работы содержит 53 рисунка, 21 диаграмму, 7 таблиц. Список литературы включает 16 отечественных и 135 зарубежных источников.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки РФ, 10 тезисных сообщений. Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на российских и международных конгрессах, в том числе, Европейском саммите по болезни Гоше.

Достаточный объем материала и адекватно выполненные дополнительные методы исследования обеспечивают репрезентативность полученных результатов. Статистический анализ проведен с использованием современных методик. Таким образом, достоверность полученных данных и сделанных на основании этого выводов не вызывает сомнений. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и сформулированы четко. Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Автореферат отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания сути работы иллюстративный материал. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

### **Заключение**

Диссертация Соловьевой Анастасии Александровны на тему: «Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа», выполненная под руководством д.м.н., профессора Лукиной Елены Алексеевны является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Актуальность, научная новизна, практическая ценность работы бесспорны. Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 года и №748 от

02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а её автор, Соловьева Анастасия Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 - гематология и переливание крови и 14.01.13 - лучевая диагностика и лучевая терапия.

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
Института клинической медицины ФГАОУ ВО  
Первый московский медицинский университет им.  
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет),  
кандидат медицинских наук  
Шульпекова Юлия Олеговна

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
Первый московский медицинский университет им.  
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет)  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Отдел кадров: 119991, Москва, ул. Большая  
Пироговская, д.2, стр. 4  
Официальный сайт: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)  
E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)  
Телефон: 8 (495) 609-14-00

