

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель  
генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, д.м.н.

Костин А.А.

« 23 » сентября 2019 г.

## ОТЗЫВ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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 учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 Гематология и переливание крови, 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с планами соответствующих отраслей науки**

Актуальность проблемы редких болезней значимо возросла за последние годы, что обусловлено, прежде всего, расширением возможностей диагностики и разработкой эффективных способов лечения больных, страдающих орфанной патологией. Болезнь Гоше представляет собой одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, относящихся к группе лизосомных болезней накопления.

Болезнь Гоше – наследственная ферментопатия, в основе которой лежат мутации гена глюкоцереброзидазы – лизосомного фермента, ответственного за катаболизм липидов. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным ( $\leq 30\%$  от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в цитоплазме антигенперерабатывающих макрофагов продуктов расщепления деградирующих клеток. Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы; аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов/клеток Гоше в местах их «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг); нарушение регуляторных (метаболических) функций макрофагов, в том числе нарушение ремоделирования костной ткани.

Заболевание исключительно гетерогенное по клиническим проявлениям и течению. В одних случаях у больных с органомегалией и глубокой цитопенией поражение костно-суставной системы отсутствует или минимально выражено. В других случаях, у больных с минимальной органомегалией и клинически незначимой цитопенией выявляется тяжелое поражение костно-суставной системы. Характеристика и оценка тяжести изменений костно-суставной системы имеет важное значение для разработки индивидуальной тактики ведения пациентов и оценки эффективности лечения.

Назначение адекватных доз заместительной ферментной терапии с корректным учетом состояния пациента (в частности, с динамической оценкой состояния костного мозга) требует разработки персонализированного подхода к проведению патогенетического лечения у больных Гоше. Несмотря на значительный прогресс в изучении лизосомной патологии, до настоящего времени недостаточно изучена динамика выявленных лучевых изменений у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Планирование персонифицированной помощи больному с орфанной патологией, адекватного лекарственного обеспечения, максимально продуктивного мониторинга и оценки эффективности лечения требует получения достоверной информации, которую могут дать современные методы медицинской визуализации.

В связи с вышеуказанным, диссертационная работа Соловьевой А.А., посвященная изучению лучевой семиотики изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа, разработке шкалы степени тяжести поражения костно-суставной системы, а также исследованию динамики обратимых изменений костного мозга в процессе патогенетической терапии, является своевременной и актуальной.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленном исследовании, на статистически достоверном материале (86 больных), систематизирована МР-семиотика костных проявлений болезни Гоше до начала и в процессе заместительной ферментной терапии, проводимой в течении 2-10 лет. Выявлено, что у пациентов с болезнью Гоше до начала патогенетической терапии лучевая картина поражения костно-суставной системы может носить обратимый (полный или частичный регресс изменений) и необратимых характер.

На основании анализа лучевой картины поражения костно-суставной системы была разработана и внедрена в клиническую практику шкала, которая включает 4 степени тяжести поражения (легкая, умеренно тяжелая, тяжелая и сверхтяжелая) костно-суставной системы.



В диссертационной работе проведен проспективный и ретроспективный анализ МР-томограмм бедренных костей (246 исследований) с захватом тазобедренных и (553 исследований) коленных суставов.

Проведен сравнительный анализ полуколичественную (ВМВ-S) и количественную (метод Диксона) оценку лучевых изменений костного мозга, который показал высокую, сопоставимую информативность обоих методов для выявления и характеристики инфильтрации костного мозга у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

#### **Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

В работе научно обоснован алгоритм комплексного лучевого обследования взрослых пациентов с болезнью Гоше для определения степени тяжести поражения костно-суставной системы. Автором даны четкие практические рекомендации по контролю эффективности патогенетической терапии, основанному на оценке динамики специфической инфильтрации костного мозга с помощью МРТ.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы при организации медицинской помощи взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа, а также при продолжении исследовательской работы в этом направлении. Данные полученные в ходе изучения, могут служить основой при разработке практических и методических рекомендаций.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана в соответствии с установленными требованиями. 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.

В литературном обзоре изложены ключевые понятия болезни Гоше, нормальное строение костной ткани и процесс её физиологического ремоделирования, а также механизмы поражения костной системы при болезни Гоше. Отдельно рассмотрены возможности лучевых методов диагностики в оценке изменений костной системы при болезни Гоше.

Подробно описана клиническая характеристика исследуемых больных и алгоритм их обследования, включая лучевые методы исследования. Представлен структурированный дизайн исследования, описано применение методов статистической обработки.

В результате проведенного исследования автор показал эффективность применения методов лучевой диагностики (рентгенографии и МРТ) в оценке характера изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше, определении степени тяжести поражения. Продемонстрировано, что МРТ, как высокоинформативный метод оценки специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше, необходим для определения степени активности заболевания, подбора адекватной дозы и оценки эффективности патогенетической терапии.

Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Написание диссертации и автореферата соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11.2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.: Стандартинформ. – 2012. Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает ее суть, дает полное представление о самой диссертации.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 10 тезисных сообщений. Основные результаты исследования докладывались на конференциях, в том числе с международным участием.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Соловьевой Анастасии Александровны на тему «Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 Гематология и переливание крови и 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия, является законченной,



самостоятельно выполненной квалификационной научной работой. Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и практической значимости результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук по специальностям 14.01.21 Гематология и переливание крови и 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников отдела лучевой диагностики и отделения отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России № 9 от «17» сентября 2019 г.

Заведующая отделом лучевой диагностики  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Н.А. Рубцова

Главный научный сотрудник отделения высокодозной  
химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ  
радиологии» Минздрава России, доцент,  
доктор медицинских наук

Н.И. Стуклов

Подписи «заверяю»

Ученый секретарь  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Е.П. Жарова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
125284, г. Москва 2-й Боткинский проезд д.3  
8-495-945-80-20  
mnioi@mail.ru  
<http://www.mnioi.ru>