

## ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Луговской Светланы Алексеевны на диссертационную работу Пономарева Родиона Викторовича «Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы диссертации**

Болезнь Гоше – орфанное заболевание из группы наследственных ферментопатий, развивающееся вследствие дефицита активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы, участвующего в катаболизме сфинголипидов. Для лечения болезни Гоше с 1994 г. применяется заместительная ферментная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая приводит к регрессу цитопении, уменьшению размеров селезенки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы. Лечение носит пожизненный характер, при этом вопрос определения оптимальной дозы и режима терапии остается дискуссионным.

Использование современных биомаркеров в оценке дисфункции макрофагальной системы и коррекции терапии у пациентов с болезнью Гоше с до настоящего времени недостаточно разработано и не отражено в клинических рекомендациях, а традиционные параметры биохимического и гематологического контроля изменяются в течение длительного времени. Отсутствие систематизированных данных о динамике изменений биомаркеров на фоне длительной терапии пациентов с болезнью Гоше, об использовании

комплекса лабораторных показателей в оценке активности заболевания определяет актуальность диссертационной работы Пономарева Р.В.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Цель и задачи данного исследования сформированы на основании изучения большого объема научной литературы. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом проведенного обследования у 320 пациентов с использованием достоверных лабораторных методов исследования и статистической обработкой полученных результатов. Научные положения диссертации базируются на существующих экспериментально обоснованных данных. Выводы и практические рекомендации рецензируемой диссертационной работы являются полностью обоснованными и соответствуют содержанию работы.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В рамках данной работы впервые в России создан Регистр взрослых пациентов с болезнью Гоше, включающий демографические и анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, а также сведения о терапии. Выборка регистра составила 92 % от всей популяции пациентов старше 18 лет в России.

Впервые установлена распространенность болезни Гоше в России, получены данные о фенотипическом разнообразии данного заболевания, а также динамике клинических и лабораторных показателей на фоне патогенетической терапии.

Разработана шкала оценки активности болезни Гоше и введено понятие индекса активности болезни Гоше – показателя, отражающего наличие и степень тяжести основных проявлений болезни Гоше: цитопении, органомегалии и поражения костно-суставной системы. С помощью использования индекса активности болезни Гоше проведена количественная оценка эффективности заместительной ферментной терапии.

Сформирована панель лабораторных показателей, ассоциированных с активностью макрофагальной системы при болезни Гоше. Показано, что динамика данных показателей на фоне заместительной ферментной терапии коррелирует с изменением индекса активности болезни Гоше.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка частоты сероконверсии на фоне заместительной ферментной терапии болезни Гоше.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ: 7 в отечественной (из них 6 в журналах, одобренных ВАК) и 2 в зарубежной литературе. Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях.

### **Структура, содержание и оценка диссертационной работы**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 105 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя из 137 источников. Работа хорошо проиллюстрирована, в ней представлено 22 рисунка и 8 таблиц.

Во введении представлена актуальность научного исследования, сформулированы цели и задачи, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы 4 положения, выносимых на защиту.

В первой главе освещено современное представление о строении и функции лизосом, описана группа лизосомных болезней накопления, патогенез болезни Гоше, как на уровне дисфункции лизосом, так и на уровне дисрегуляции макрофагальной системы. Описаны основные этапы разработки и клинических испытаний заместительной ферментной терапии, что обеспечивает необходимую базу для понимания современных подходов к заместительной ферментной терапии

болезни Гоше. Сформулированы цели заместительной ферментной терапии, принятые международным сообществом специалистов. Дано определение понятию «биомаркер» и подробно освещены известные биомаркеры болезни Гоше, обладающие как низкой, так и высокой специфичностью. Представлена проблема сероконверсии на фоне заместительной ферментной терапии. Анализ литературных данных, выполненный диссертантом, подтверждает актуальность текущего исследования.

В главе 2, посвященной материалам и методам исследования, представлена характеристика пациентов, включенных в исследование. Алгоритм обследования пациентов построен логично и включал, помимо рутинных показателей, определение хемокина CCL18, гликозилфингозина и антилекарственных антител к имиглуцеразе. Представлена разработанная автором диссертационной работы шкала оценки активности болезни Гоше, проведено ее сравнение с зарубежной шкалой тяжести болезни Гоше DS3. Описана методика статистического анализа.

В главе 3 изложен анализ полученных автором результатов. Описана эпидемиология болезни Гоше в России. Подробно дана характеристика лабораторных показателей, отражающих активность макрофагальной системы у пациентов с болезнью Гоше до начала заместительной ферментной терапии. Выделены основные лабораторные изменения, характерные для болезни Гоше: 1-3 ростковая цитопения, гиперферритинемия, гипохолестеринемия и поликлональная гипергаммаглобулинемия. Описана корреляция между наличием тромбоцитопении и анемии и выявлением гошером селезенки и/или печени. Установлена корреляция между показателями холестерина и наличием спленэктомии в анамнезе. Была выявлена достоверная зависимость концентрации всех исследованных классов иммуноглобулинов от факта проведения спленэктомии в анамнезе.

Проанализирована динамика биомаркеров на фоне заместительной ферментной терапии. Продемонстрировано, что на фоне патогенетической терапии наблюдается постепенное повышение концентрации триглицеридов и холестерина, а также постепенный регресс гиперферритинемии и гипергаммаглобулинемии. Установлена достоверная взаимосвязь между динамикой показателей холестерина,

триглицеридов, ферритина и ИГА с одной стороны, и динамикой индекса активности болезни Гоше, с другой.

Проведен анализ частоты сероконверсии у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию имиглуцеразой. В российской популяции частота продукции антител к имиглуцеразе составила 6,5 %, при этом, не зафиксировано различий в эффективности и переносимости заместительной ферментной терапии у пациентов с наличием и без наличия антител к ферменту в сыворотке крови.

В главе 4 проводится интерпретация полученных результатов с учетом данных зарубежных исследований. Автором суммированы полученные данные, выводы работы логично проистекают из ключевых результатов исследования. В заключении сформулированы основные результаты полученных исследований. Заключение работы полностью соответствует содержанию диссертации.

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

Профиль лабораторных показателей, ассоциированных с активностью макрофагальной системы у пациентов с болезнью Гоше, включен в клинические рекомендации по лечению болезни Гоше и используется для оценки эффективности и коррекции заместительной ферментной терапии в отделении орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Пономарева Родиона Викторовича «Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии», выполненная под руководством профессора, д.м.н. Лукиной Е.А., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача.

Представленная работа Пономарева Р.В. по своей актуальности, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов полностью

соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года, №748 от 02 августа 2016 года, №650 от 29 мая 2017 года, №1024 от 28 августа 2017 года и №1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Доктор медицинских наук (14.00.46), профессор,

профессор кафедры клинической

лабораторной диагностики

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного

профессионального образования»

Минздрава России

Луговская С.А.

Почтовый индекс: 125993

Адрес: г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

e-mail института: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

тел: +7 (499) 252-21-04

сайт института: <http://www.rmapo.ru>

Подпись д.м.н., профессора С.А. Луговской заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Дата 09.11.20



Савченко Л.М.