

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и  
международным связям ГБУЗ МО

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.



« 20 » Октября 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» о научно-практической ценности диссертационной работы 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 выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Появление заместительной ферментной терапии изменило фенотип болезни Гоше, переведя тяжелое, прогрессирующее заболевание в статус бессимптомного метаболического дефекта. Назначение заместительной ферментной терапии способствует регрессу всех обратимых проявлений болезни Гоше: цитопении, органомегалии и специфической инфильтрации костей, а также позволяет предотвращать необратимое поражение костно-суставной системы. Наиболее выраженный эффект заместительной

ферментной терапии регистрируется в первые 4-5 лет, в течение которых около 80 % больных достигают целей лечения. Таким образом, можно предположить, что эти сроки лечения достаточны для расщепления накопленных в течение жизни метаболитов. Цель заместительной ферментной терапии в дальнейшем заключается в поддержании ранее достигнутого клинического эффекта путем соблюдения баланса между дозой поступающего фермента и объемом синтезирующегося субстрата.

Оценка эффективности лечения болезни Гоше основана на анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных, ассоциированных с активностью болезни Гоше. Под активностью болезни Гоше понимается общий объем накопленных метаболитов и связанная с ним степень дисфункции макрофагальной системы. На фоне заместительной ферментной терапии происходит постепенное уменьшение объема метаболитов и восстановление нормального функционирования макрофагов. Изучение параметров ответа на лечение имеет важное практическое значение: пациенты, достигшие целей лечения болезни Гоше, могут переводиться на поддерживающий режим заместительной ферментной терапии.

У пациентов, переведенных на поддерживающий режим ЗФТ, проводится регулярный мониторинг активности БГ. Однако, имеется проблема «ригидности» основных параметров контроля: даже при отмене заместительной ферментной терапии, отрицательная динамика показателей гемоглобина, тромбоцитов и размеров селезенки регистрируется только спустя 6 месяцев перерыва в лечении. В связи с этим, в последние 20 лет активно изучается информативность различных биологических молекул, предоставляющих дополнительную информацию о степени нарушения макрофагальной функции. Тем не менее, несмотря на длительный период изучения биомаркеров болезни Гоше, до настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по их практическому применению, не определена роль биомаркеров в принятии решений о коррекции дозы и режима заместительной ферментной терапии, не изучена корреляция динамики биомаркеров с динамикой основных клинических проявлений болезни Гоше.

Таким образом, диссертационная работа Пономарева Р.В., посвященная изучению клинической информативности биомаркеров болезни Гоше и их значения в оценке эффективности заместительной ферментной терапии, является актуальной и современной.

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

В рамках данного исследования автором диссертационной работы был создан Регистр пациентов с болезнью Гоше, который включил 320 взрослых пациентов, что составило 92 % от общей популяции пациентов с болезнью Гоше в России. На основе данных регистра определена распространенность болезни Гоше в России, которая составила 2,77 случая на 1 миллион человек. Установлена длительность заместительной ферментной терапии: медиана составила 10,5 лет.

Установлены типичные для болезни Гоше лабораторные характеристики: 1-3 ростковая цитопения, гиперферритинемия, гипохолестеринемия и поликлональная гипергаммаглобулинемия. До начала заместительной ферментной терапии анемия зарегистрирована у 65 % пациентов и достоверно чаще определялась у женщин. Тромбоцитопения определялась у 74 % пациентов и достоверно чаще наблюдалась у неспленэктомированных больных (100%) в сравнении со спленэктомированными (17 %). Была установлена достоверная взаимосвязь между наличием тромбоцитопении и выявлением гошером селезенки и/или печени. Лейкопения определялась у 43 % пациентов и достоверно чаще наблюдалась у неспленэктомированных больных (62 %) в сравнении со спленэктомированными (2,5 %). Лейкопения достоверно чаще наблюдалась у пациентов с гошеромами селезенки и/или печени. Гипохолестеринемия зарегистрирована у 62 % пациентов. Выявлена достоверная связь между показателями холестерина и наличием спленэктомии в анамнезе. Гиперферритинемия зарегистрирована у 62 % пациентов. Концентрация IgA была повышена у 43 % пациентов, IgG – у 34 % пациентов и IgM – у 55 % пациентов. Была выявлена достоверная зависимость концентрации всех исследованных классов иммуноглобулинов от факта проведения спленэктомии в анамнезе, при этом, повышение концентрации иммуноглобулинов классов А и G чаще наблюдалось у спленэктомированных больных, а повышение концентрации иммуноглобулина М – у неспленэктомированных.

Изучена динамика основных лабораторных показателей, ассоциированных с активностью болезни Гоше, на фоне заместительной ферментной терапии. Установлено, что гиперферритинемия и гипергаммаглобулинемия класса А постепенно регрессируют

на фоне заместительной ферментной терапии. Выявлена достоверная прямая связь между показателями сывороточного ферритина и иммуноглобулинов класса А с одной стороны, и индексом активности болезни Гоше, с другой.

Показано, что на фоне заместительной ферментной терапии постепенно повышается концентрация холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Выявлена достоверная обратная связь показателей холестерина и триглицеридов с индексом активности болезни Гоше.

Установлена достоверная прямая связь между биомаркерами: хемокином CCL18 и гликозилсфингозином, с одной стороны, и индексом активности болезни Гоше, с другой.

Изучена частота продукции антилекарственных антител к имиглюцеразе. Установлено, что в российской популяции пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию, частота продукции антител к имиглюцеразе составляет 6,5 %, при этом не выявлено различий в эффективности патогенетической терапии у пациентов с наличием и без наличия антилекарственных антител в сыворотке крови.

Результаты проведенной работы отражены в выводах, практических рекомендациях и соответствуют целям и задачам, поставленным в исследовании.

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

Впервые в РФ создан Регистр пациентов с болезнью Гоше. Анализ данных регистра позволил получить достоверную информацию о фенотипической характеристике болезни Гоше и динамике клинических и лабораторных показателей в процессе патогенетической терапии. Установлена распространенность болезни Гоше в России.

Впервые охарактеризован перечень лабораторных показателей, динамика которых на фоне заместительной ферментной терапии имеет достоверную связь со степенью активности болезни Гоше.

Разработана комплексная шкала оценки степени активности болезни Гоше, включающая гематологические, висцеральные и костно-суставные проявления

заболевания. На основе разработанной шкалы проведена оценка эффективности заместительной ферментной терапии у пациентов, длительно получающих патогенетическое лечение.

Оценена частота продукции антилекарственных антител у пациентов с болезнью Гоше, длительно получающих заместительную ферментную терапию имиглюоцеразой.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

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

Профиль лабораторных показателей, ассоциированных с активностью болезни Гоше, включен в клинические рекомендации по лечению болезни Гоше и может применяться для оценки эффективности и коррекции заместительной ферментной терапии. Полученные данные могут быть использованы для продолжения исследовательской работы и в учебном процессе последипломного профессионального образования врачей.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 137 источника литературы. Работа проиллюстрирована 8 таблицами и 21 рисунком.

## **Печатные работы**

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.

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

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

## **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», 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.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отделения клинической гематологии и иммунотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 30.10.2020.

Ведущий научный сотрудник отделения  
клинической гематологии и иммунотерапии  
государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,  
д.м.н.

Митина Т.А.

Подпись заверяю:

Ученый секретарь государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,  
д.м.н.



Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени  
М.Ф. Владимирского».

129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, тел. 8 (499) 674-07-09, email: moniki@monikiweb.ru.