

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.00.09 Педиатрия) Цыгина Алексея Николаевича на диссертацию Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Болезнь Фабри относится к орфанным заболеваниям, распространенность которого варьирует в разных странах и в среднем составляет 1 случай на 200 тысяч населения. Ранние симптомы болезни Фабри появляются в детском или подростковом возрасте. Однако в выборке пациентов, представленной диссертантом, у большинства больных заболевание было диагностировано в зрелом возрасте, когда уже имелись необратимые повреждения внутренних органов.

Болезнь Фабри – нефрологическая проблема, так как вовлечение почек при этом заболевании встречается у значительной части взрослых пациентов. Нефропатия Фабри приводит к развитию терминальной почечной недостаточности не только у взрослых больных, но и у подростков, что существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к их социальной дезадаптации. Вместе с тем пациенты, получающие заместительную почечную терапию, представляют крайне сложную для лечения категорию больных. Помимо необходимости решения психологических проблем, эти больные нуждаются в комплексном лечении множественных метаболических нарушений и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Совершенно очевидно, что поражение почек оказывает существенное негативное влияние на общую выживаемость таких пациентов.

Актуальность представленной работы не вызывает сомнений, поскольку ранняя диагностика болезни Фабри и своевременное начало лечения значительно улучшает прогноз пациентов. Несмотря на появление классических симптомов заболевания с раннего детства, в настоящее время трудности диагностики болезни Фабри, по-прежнему, существуют, что подчеркивает необходимость расширения наших знаний об орфанных заболеваниях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные методы отвечают целям и задачам исследования, современны, включая определение уровня lyso-Gl3 в высушенных каплях крови, а также не рутинно использующуюся электронную микроскопию биоптатов почки. Результаты получены на репрезентативной выборке – 112 пациентов с орфанным заболеванием, из них у 19 больных проведена биопсия почки. Размер выборки сопоставим с другими зарубежными выборками пациентов с данным заболеванием. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи. Все научные положения и практические рекомендации диссертации аргументированы и обоснованы с помощью современных методов статистической обработки данных.

Основные положения диссертационной работы отражены в 9 публикациях, из них 6 – в рецензируемых изданиях, которые рекомендованы и утверждены Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а 3 публикации – в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается их соответствием современному пониманию изучаемой проблемы в мире, комплексным обследованием больных, репрезентативностью выборки, соответствием

дизайна исследованию поставленным задачам. Статистическая обработка материала продемонстрировала достоверность полученных результатов.

Остановливаясь на научной новизне диссертации, следует подчеркнуть хороший методический уровень и комплексность выполненного исследования.

В своей работе диссертант приводит детальное описание нефрологической когорты пациентов с болезнью Фабри. Характеристика симптомов поражения почек у взрослых пациентов с болезнью Фабри ранее не была освещена в отечественной литературе. Впервые с клинической позиции автор выделил атипичные варианты поражения почек при данном заболевании, в том числе отметил достаточно высокую частоту не вполне характерного для болезни Фабри проявления – эритроцитурии. В работе приведено подтвержденное как подробными клиническими описаниями, так и математическими методами обоснование применения электронной микроскопии нефробиоптатов у пациентов с нехарактерными для болезни Фабри вариантами поражения почек. Несмотря на выявление стандартных факторов прогрессирования почечной недостаточности, в работе диссертанта была доказана их роль именно в отношении прогрессирования нефропатии Фабри. Таким образом, новизна приведенных в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертации описаны типичные симптомы вовлечения почек при болезни Фабри, знание которых в совокупности со специфичными проявлениями и семейным анамнезом поможет улучшить диагностику данного заболевания. В это же время, выявленные диссертантом атипичные проявления нефропатии Фабри свидетельствуют о необходимости обязательного применения электронной микроскопии нефробиоптатов для проведения дифференциальной диагностики поражения почек. Кроме этого, автор дополнительно указывает на необходимость проведения семейного скрининга для ранней диагностики пациентов с болезнью Фабри, что особенно важно для пациентов детского возраста.

В своей работе автор затронул проблему раннего обнаружения биохимических предикторов развития жизнеугрожающих осложнений болезни Фабри. Было бы интересно продолжить развитие данного направления и изучить возможные ранние маркеры поражения почек у взрослых пациентов с болезнью Фабри без признаков нефропатии, а также у детей с классическими проявлениями заболевания. Кроме этого, диссертант коснулся вопроса эффективности ферментзаместительной терапии. Однако, учитывая ретроспективный характер исследования, полученные краткие предварительные данные о влиянии ферментзаместительной терапии на функцию почек сложно оценивать с позиций доказательной медицины. Данное направление, безусловно, может быть предметом дальнейшего изучения автора.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Тао Е.А. выполнена по специальностям «нефрология» и «внутренние болезни» и полностью соответствует паспортам научных специальностей.

Диссертация представляет собой законченный научный труд, изложена на 129 страницах печатного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения и 4 глав: обзора литературы, главы материалы и методы, главы результаты, главы обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 21 таблицей и 5 клиническими наблюдениями.

Во введении автором логично обоснована актуальность выбранной темы исследования. Цель диссертационной работы определена точно и ясно. Задачи конкретны и последовательны, соответствуют цели исследования. Автор формулирует научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы выполнен на основании изучения, обобщения и анализа 182 литературных источников, из которых 160 иностранных. Литературный обзор полностью отражает современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе поражения почек при болезни

Фабри. Приводятся литературные данные о возможных клинических и генетических предикторах неблагоприятного течения заболевания.

Вторая глава освещает примененные в исследовании материалы и методы. Изложены критерии постановки диагноза болезни Фабри, описаны клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов. Автор подробно описывает используемые методы статистической обработки, которые включали как описательные критерии, так и множественный регрессионный анализ, а также анализ выживаемости методом Каплана-Майера.

Результаты исследования изложены последовательно. Автор приводит клиническую, затем генетическую характеристику обследованной когорты больных. Отдельно проводится анализ мужчин с терминальной почечной недостаточностью, затем приводятся данные по почечной и общей выживаемости пациентов. Также автор анализирует возможные предикторы неблагоприятного течения болезни Фабри и оценивает влияние хронической болезни почек на общий прогноз заболевания.

В главе обсуждение автор подробно анализирует полученные результаты в их сопоставлении с литературными данными, дает исчерпывающее обоснование полученным результатам.

Выводы диссертационного исследования обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации изложены четко, а значение их для практического здравоохранения не вызывает сомнений.

В автореферате отражены наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

Существенных замечаний нет. Диссертационная работа представляет законченное научное исследование.

Заключение

Диссертационная работа Тао Екатерины Александровны на тему: «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и практически значимой

научной задачи – улучшение тактики ведения пациентов с нефропатией Фабри. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Тао Е.А. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.16 "Положения о присуждении ученых степеней Университета", утвержденного приказом ректора Университета от 31.01.2020 года № 0094/Р, а её автор Тао Екатерина Александровна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – нефрология, 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук (14.00.09 Педиатрия), заведующий нефрологическим отделением, главный научный сотрудник ФГАУ НМИЦ Здоровья Детей Минздрава России



Цыгин Алексей Николаевич

Подпись доктора медицинских наук Цыгина А.Н. заверяю.

Заместитель директора ФГАУ НМИЦ Здоровья Детей Минздрава России по научной работе, д.м.н.

28 июля 2020 г.



Антонова Е.В.

Адрес: 119296 г. Москва, Ломоносовский пр-кт 2 стр. 1

Тел. 8 (495) 976-14-20