

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной
работе ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев



2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о значимости диссертационной работы Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Актуальность диссертационной темы

Актуальность темы работы не вызывает сомнения, поскольку она посвящена изучению клинических особенностей поражения почек среди крупной когорты российских пациентов с орфанным заболеванием. Распространенность болезни Фабри в популяции составляет от 2,1 до 8,5 случаев на 1 млн населения. К настоящему моменту в мире описано около двух тысяч пациентов, из которых не малая часть (112 больных) охарактеризована в работе диссертанта. По данным литературы клиническое течение болезни Фабри различается среди пациентов различных популяций, что подчеркивает важность выполнения работы.

Характерные симптомы болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения) наблюдают в детском возрасте, а поражение почек формируется в возрасте 30 лет. Сложность ведения этих пациентов обусловлена поздней диагностикой заболевания, что, по-видимому, связано с полиморфной клинической картиной болезни Фабри, неспецифичностью многих начальных симптомов, а также малой осведомленностью медицинских работников об орфанных заболеваниях.

При отсутствии патогенетического лечения заболевание неуклонно прогрессирует. У молодых трудоспособных пациентов происходят необратимые изменения органов-мишеней, прежде всего почек с формированием хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или почечной трансплантации. Тяжелые осложнения приводят к инвалидизации пациентов и существенно ухудшают качество жизни, сокращают ее продолжительность, среднее значение которой у пациентов с болезнью Фабри составляет менее 50 лет.

Таким образом, диссертационное исследование Е.А. Тао является актуальным, поскольку детальное изучение вариантов поражения почек будет способствовать более ранней диагностике и улучшению тактики ведения пациентов с орфанным заболеванием.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые в отечественной медицинской практике на большом клиническом материале охарактеризованы особенности поражения почек при болезни Фабри. Определена частота поражения почек, которая оказалась выше, чем по данным зарубежных исследований. Выделены группы пациентов, у которых необходимо исключать наличие болезни Фабри при проведении дифференциальной диагностики поражения почек. В отечественной практике впервые выделен «почечный» фенотип болезни Фабри, а также атипичные варианты поражения почек. Показана важность проведения морфологического исследования с применением электронной

микроскопии биоптатов почки для верификации диагноза у пациентов с атипичным течением почечного поражения.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Тао Е.А. выполнено в традиционном стиле и изложено на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 182 источника (из них 22 отечественных). Работа иллюстрирована 21 таблицей и 28 рисунками, в ней приведено 5 клинических наблюдений.

Во введении к диссертации автором обоснована актуальность проведенного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы, аргументированы и обоснованы новизна полученных результатов и их научно-практическая значимость. Основные, наиболее значимые результаты исследования вынесены как положения для защиты. Представлены подробные данные о личном участии соискателя.

В обзоре литературы на основании работ отечественных и зарубежных авторов представлен анализ современного состояния изучаемой проблемы. Материал изложен логично и последовательно, обоснована актуальность поиска факторов, ассоциированных с почечной выживаемостью и прогнозом заболевания с использованием современных параклинических методов обследования.

В главе «Материалы и методы» детально охарактеризованы применявшиеся в работе методы исследования, выбор которых соответствует цели исследования и поставленным задачам. В работе использованы современные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, направленные на комплексную оценку состояния вошедших в исследование пациентов.

В главе собственных результатов представлен адекватный для достоверной оценки объём данных, проведены анализ полученных результатов обследования 112 пациентов с болезнью Фабри с различными вариантами поражения почек и оценка влияния общих и специфических для БФ факторов (пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала почечного анамнеза, тяжесть поражения почек, тип мутации гена GLA, уровень lyso-Gl3 в сухих пятнах крови, активность АГАЛ в сухих пятнах крови, наличие классических проявлений, поражение органов-мишеней, наличие в анамнезе неблагоприятных исходов, значение индекса MSSI) на исходы заболевания.

В главе «Обсуждение полученных результатов» проведено сопоставление полученных результатов с данными других авторов, проанализированы новые данные, выявленные в ходе проведенного исследования.

Завершают диссертацию 6 выводов и 5 практических рекомендаций, обоснованно и логично вытекающие из содержания работы. Выводы диссертации по содержанию соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и основные положения работы. В целом диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, результаты изложены грамотно и логично, оформление соответствует требованиям.

Материалы диссертации представлены в виде тезисов и научных докладов на международных научно-практических конференциях, по теме исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 6 статей в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и 3 публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Диссертационная работа Е.А. Тао имеет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего, для нефрологов и терапевтов, так как на достаточной выборке пациентов с орфанным заболеванием охарактеризованы особенности поражения почек при болезни Фабри. Установлена целесообразность включения болезни Фабри в круг заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у молодых пациентов, преимущественно у мужчин, альбуминурии, протеинурии, снижения клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин или терминальной почечной недостаточности. Показана значимость выполнения биопсии почек с электронной микроскопией нефробиоптатов у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри и атипичным течением нефропатии. Обоснованные автором предикторы почечной выживаемости позволяют выделить группы пациентов с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности для улучшения прогноза заболевания у таких больных.

В работе представлены результаты применения ферментзаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри. Автором показано положительное влияние лечения на функцию почек, однако, ввиду отсутствия проспективных и контрольных групп пациентов, нельзя дать однозначное толкование полученных результатов. Необходимо продолжить долгосрочное наблюдение пациентов, получающих специфическую терапию, и развивать это направление в дальнейшем.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы и предложенные автором практические рекомендации могут быть использованы при обследовании и лечении больных в отделениях нефрологического профиля. Рекомендовано

продолжить развивать данное направление научными учреждениями, занимающимися исследованиями в области нефрологии и орфанных заболеваний. Полученные результаты исследования следует рекомендовать включить в соответствующие разделы учебных планов циклов профессиональной переподготовки, повышения квалификации и профессиональной программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Нефрология» и «Терапия» для обучения слушателей системы послевузовского образования.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. По Вашим данным у 39,8% из 98 пациентов с болезнью Фабри и подтвержденным повреждением почек присутствовала АГ, но лишь у 30,6% она расценивалась Вами как вторичная. Чем Вы руководствовались, диагностируя эссенциальную АГ у 9,2% больных с доказанной ХБП?
2. По Вашим данным медиана возраста, когда появлялись первые симптомы поражения почек, была 30 (25; 43) лет у мужчин и 43(27,8; 54,5) года у женщин. Когда, по Вашему мнению, следует начинать скрининг на наличие почечного повреждения у пациентов с болезнью Фабри и как часто его следует проводить?
3. Анализировали ли Вы процент выявления болезни Фабри по данным нефробиопсии среди пациентов с неясным нефрологическим диагнозом и какова доля больных с этим диагнозом среди диализных пациентов, которым проводился скрининг?

В качестве замечания следует отметить, что 3-ий пункт практических рекомендаций о необходимости проведения ферментзамещающей и нефропротективной терапии при болезни Фабри представляется не совсем корректным, поскольку оценка эффективности такой терапии не являлась

предметом данного исследования, а сама рекомендация является общепринятой.

Данное замечание не носит принципиального характера, а поставленные выше вопросы к диссертанту и имеющиеся в тексте немногочисленные опечатки не влияют на общую положительную оценку работы и не снижают ее научной и практической значимости.

Заключение

Таким образом, диссертация Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри», выполненная под руководством член.-корр. РАН, д.м.н., профессора Фомина Виктора Викторовича и д.м.н., профессора Моисеева Сергея Валентиновича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для нефрологии и внутренних болезней. Диссертационная работа полностью соответствует критериям п.16 "Положения о присуждении ученых степеней Университета", утвержденного приказом ректора Университета от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Настоящий отзыв подготовлен доцентом кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Ефремовцевой Мариной Алексеевной и доцентом кафедры внутренних болезней с курсом

кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Карауловой Юлией Леонидовной, обсужден и утвержден на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 20 от «06» июля 2020 года.

Отзыв составили:

Доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук (14.01.04 - Внутренние болезни)



М.А. Ефремовцева

Доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)



Ю.Л. Караулова

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук



В.О. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru