

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук

Д.В. Бутнaru

« 29 » *ноября* 20 *16* г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2016 году Тао Екатерина Александровна окончила с отличием ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации Тао Екатерина Александровна обучается в очной аспирантуре на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет) с 2017 года по настоящее время, а также работает в должности младшего научного сотрудника в НИО Здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2018 года по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 933-1/Ао выдана 07.10.2019 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Фомин Виктор Викторович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Болезнь Фабри – орфанная наследственная лизосомная болезнь накопления. Среди широкого спектра клинических проявлений поражение почек при данном заболевании является одним из основных факторов, определяющих прогноз и выживаемость больных. Отложение гликофинголипидов в различных клетках почечной ткани начинается с раннего возраста и в отсутствие своевременного лечения неизбежно приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В большинстве случаев на момент генетического подтверждения диагноза у пациентов уже имеются признаки клинически значимого вовлечения почек. По данным международного регистра пациентов с болезнью Фабри каждый пятый мужчина и каждая десятая

женщина имели признаки поражения почек, а заместительная почечная терапия была начата у седьмой части всех пациентов к возрасту 38 лет. Поэтому большое значение приобретают ранняя диагностика и выявление факторов, ассоциированных с прогнозом заболевания. Несмотря на наличие у пациентов классических проявлений болезни Фабри, диагноз обычно устанавливают поздно как в связи с недостаточной информированностью врачей о редких заболеваниях, так и в связи с атипичным течением заболевания у пациентов с изолированным поражением почек. Выделение групп больных с риском неблагоприятного прогноза важно для улучшения тактики ведения пациентов и более раннего начала патогенетического лечения.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике на большом клиническом материале оценена частота различных стадий хронической болезни почек у пациентов с болезнью Фабри, охарактеризованы особенности поражения почек при болезни Фабри, выделен «почечный» фенотип заболевания, а также атипичные варианты поражения почек (снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии явной протеинурии, наличие высокой протеинурии у женщин, развитие терминальной почечной недостаточности в возрасте до 30 лет). Показана необходимость включения болезни Фабри в круг заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или терминальной почечной недостаточности. Показана необходимость проведения морфологического исследования с обязательным применением электронной микроскопии нефробиоптатов для подтверждения диагноза у пациентов с атипичным течением почечного поражения.

Научно-практическая значимость

У пациентов с болезнью Фабри отмечена высокая частота поражения почек, что требует определения альбуминурии для раннего выявления

вовлечения почек, а также выполнения рутинных методов обследования (суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца и головного мозга) для оценки тяжести заболевания у всех пациентов с установленным диагнозом.

Выявление почечного фенотипа, а также атипичных вариантов поражения почек обосновывает пересмотр подходов к алгоритму обследования нефрологических пациентов, а именно, повышение осведомленности нефрологов о данном заболевании: включение в круг заболеваний для дифференциальной диагностики болезни Фабри при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или терминальной почечной недостаточности; применение электронной микроскопии нефробиоптатов; тщательный сбор семейного анамнеза и проведение целенаправленного поиска специфичных для болезни Фабри симптомов, при выявлении которых оправдано проведение молекулярно-генетических исследований.

Выявление факторов, ассоциированных со снижением почечной выживаемости, таких как мужской пол, наличие протеинурии, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в дебюте в сочетании с вторичной артериальной гипертензией, позволяет выделить группы пациентов с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности, подлежащих тщательному наблюдению, что может способствовать более раннему началу патогенетической терапии и улучшению прогноза заболевания.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач (сбор анамнеза, оценка объективных данных,

статистическая обработка и анализ полученных данных) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проведена значительная работа по обследованию 112 пациентов с болезнью Фабри. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с орфанным заболеванием. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (электронный журнал учета больных, выписки из историй болезни, копии историй болезней, протоколы врачебных консилиумов, компьютерные базы данных).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделения ревматологии УКБ №3 клиники нефрологии, ревматологии и профпатологии им. Е.М. Тареева и в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 3 публикации в зарубежных изданиях:

1. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Распространенность и основные проявления поражения почек у

- пациентов с болезнью Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2018. 27(4):46-52. (БАК)
2. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Кучиева А.М., Фомин В.В. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2019. 21(1):72-77. doi: 10.28996/2618-9801-2019-1-72-77 (БАК, Scopus)
 3. Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2019. 91(6):40-46. doi: 10.26442/00403660.2019.06.000251 (БАК, Scopus, Web of Science)
 4. Моисеев С.В., Исмаилова Д.М., Моисеев А.С., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Фомин В.В. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. Терапевтический архив. 2018. 90(12):17-22. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000003 (БАК, Scopus, Web of Science)
 5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Каровайкина Е.А., Фомин В.В. Болезнь Фабри в практике ревматолога. Клиническая фармакология и терапия. 2018. 27(1):39-45. (БАК)
 6. Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Стратегия лечения болезни Фабри. Consilium medicum. 2018. 20(12):94-98. (БАК)
 7. Moiseev S., Karovaikina E., Bulanov N., Moiseev A., Zykova A., Bobkova I. Glomerular hyperfiltration or microalbuminuria as an early marker of Fabry nephropathy. Nephron. 2019. 143:133–134 doi: 10.1159/000502457 (Scopus, Web of Science)
 8. Moiseev S., Karovaikina E., Moiseev A., Bulanov N., Fomin V. Strategies of screening for Fabry disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy. Mayo Clinic Proceedings. 2019. 94(8):1644-1646. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.003 (Scopus, Web of Science)

9. Moiseev S., Karovaikina E., Novikov P., Ismailova D., Moiseev A., Bulanov N. What rheumatologist should know about Fabry disease. Annals of the Rheumatic Diseases. Published Online First: 30 April 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215476 (Scopus, Web of Science)

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих конференциях: научно-практической конференции ЦФО РФ Нефрологические и хирургические проблемы трансплантированной почки и диализа совместно с конференцией молодых ученых и специалистов «Молодая нефрология» (Московская область, Домодедово, 2018), IX съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2019), на 55-м и 56-м Международных конгрессах Европейской Ассоциации Нефрологов-Европейской Диализной ассоциации (ERA-EDTA; Копенгаген, 2018; Будапешт, 2019), на 6-м Международном конгрессе по болезни Фабри (Fabry disease update; Прага, 2019), на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR; Амстердам 2018), на конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC; Мюнхен, 2018; Париж, 2019).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертация Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри» по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.01.29 Нефрология.

Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 человек.

Результаты голосования: «за» - 31 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 3 от «10» октября 2019 г.

Председатель:

д.м.н., профессор кафедры внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии

Института клинической медицины

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

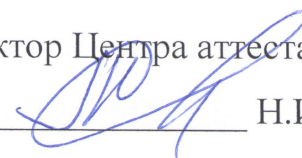
(Сеченовский Университет)



Д.Т. Абдурахманов

Согласовано:

Директор Центра аттестации научно-педагогических работников



Н.И. Аристр