

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук (14.01.05 Кардиология, 03.00.15 Генетика) Харлап Марии Сергеевны 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

В последнее десятилетие особенно возрос интерес к изучению орфанных заболеваний, поскольку появились препараты для лечения этих болезней, ранее считавшихся некурабельными. Среди всех орфанных нозологий болезнь Фабри занимает второе место по распространенности, уступая лишь болезни Гоше. Однако, если болезнь Гоше – это предмет изучения преимущественно неврологов, то для терапевтической практики колоссальное значение имеет болезнь Фабри, так как обладает широким спектром клинических проявлений, поражая все внутренние органы. В отсутствие раннего начала лечения болезнь Фабри характеризуется высокой смертностью и развитием тяжелых органных осложнений у молодых пациентов трудоспособного возраста. Это обуславливает важность ранней диагностики заболевания, которая, безусловно, затруднена из-за недостаточной информированности врачей о редких нозологиях. В отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению клинических проявлений данного заболевания. Характеристика почечного поражения на репрезентативной выборке пациентов с болезнью Фабри в нашей стране ранее не проводилась. Научная работа Тао Е.А. несомненно актуальна, так как дает подробное представление о течении нефропатии Фабри и подчеркивает роль почечной недостаточности в

развитии кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений заболевания.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

Новизна данного исследования не вызывает сомнения. Впервые в отечественной медицинской практике автором были проведены подробный анализ клинических проявлений нефропатии у пациентов с болезнью Фабри, а также оценка клинических исходов заболевания. Выделены наиболее типичные почечные симптомы, позволяющие заподозрить болезнь Фабри, а также группы пациентов, в которых необходимо исключать данное заболевание. Показан значительный вклад почечного поражения в общую тяжесть болезни Фабри, в том числе влияние нефропатии на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Впервые на отечественной когорте пациентов проведен анализ взаимосвязи молекулярно-генетических и биохимических маркеров с тяжестью нефропатии, однако, не позволивший выявить убедительных зависимостей. Тем не менее, выявленная ассоциация концентрации lyso-GL3 с общим прогнозом заболевания может быть предметом дальнейшего изучения влияния молекулярно-биохимических факторов на другие клинические проявления болезни Фабри.

Таким образом, результаты диссертационного исследования, сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, характеризуются научной новизной.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Соискателем определены основные фенотипические варианты нефропатии, детально описаны принципы комплексной диагностики, включая как скрининговые (протеинурия, клубочковая фильтрация), так и высокочувствительные методы (электронная микроскопия нефробиоптатов). Особая роль отведена изучению факторов, ассоциированных с общим прогнозом заболевания. Выявленная взаимосвязь уровня lyso-GL3 в сухих каплях крови с общим прогнозом заболевания может быть предметом

дальнейшего изучения влияния молекулярно-генетических и биохимических биомаркеров на внепочечные клинические проявления болезни Фабри. Охарактеризованные соискателем факторы прогрессирования почечной недостаточности позволят выявлять пациентов, относящихся к группам риска и устанавливать за ними более активное наблюдение.

**Достоверность результатов и обоснованность основных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала. Относительно небольшое количество пациентов (112 человек) объясняется редкостью изучаемого заболевания. Данный недостаток работы компенсирует подробное клиническое обследование пациентов, включившее в себя высокоточные методы, такие как количественное определение альбуминурии, выполнение электронной микроскопии нефробиоптатов, магнитно-резонансной томографии сердца и головного мозга. Обращает внимание подробный анализ и высокий уровень статистической обработки данных, методы которой полностью соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов. Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования, не вызывая сомнений в достоверности.

**Полнота изложения основных результатов диссертации в научной
печати и личный вклад автора**

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 (3 из них индексируются в базах данных Scopus), и 3 публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Материалы диссертации были обсуждены на 2 российских нефрологических конференциях и 6 международных конгрессах по вопросам нефрологии и орфанных заболеваний.

Автором самостоятельно разработан план, сформулированы цель и задачи исследования, а также выполнены основные этапы диссертационной работы (библиографический поиск, сбор, анализ и обобщение клинического материала). Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Структура диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения и 4 глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, а также выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста и содержит 28 рисунков, 21 таблицу и 5 клинических наблюдений.

Во «Введении» представлено аргументированное обоснование актуальности данного исследования, четко сформулированы новизна, цель и задачи работы. Обзор литературы подробно отражает состояние исследуемой проблемы в мире и в нашей стране. В главе «Материалы и методы» детально описаны клинические и специализированные методы исследования, статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования. В основной главе представлена подробная клиническая характеристика пациентов, проведен детальный анализ почечной и общей выживаемости пациентов.

В обсуждении результатов собственные данные подробно проанализированы в сопоставлении с результатами зарубежных исследований, что демонстрирует логическое обоснование полученных выводов и практических рекомендаций. Диссертацию завершает список сокращений и список литературы, содержащий 22 отечественных и 160 зарубежных источников.

Аннотация полностью соответствует основному содержанию работы.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

При анализе результатов исследования Тао Е.А. возник ряд вопросов, которые не являются принципиальными:

1. В работе отдельное внимание уделено атипичным вариантам поражения почек, а также понятию почечного фенотипа болезни Фабри. В чем принципиальная разница между этими определениями? Чем вызвана необходимость выделения именно таких подгрупп пациентов?

2. По данным диссертационного исследования у четверти пациентов выявлена эритроцитурия, однако Вы сообщаете, что этот симптом не является типичным проявлением поражения почек при болезни Фабри. Как часто по данным зарубежных работ выявляют эритроцитурию? Какими патоморфологическими особенностями поражения почек у пациентов с болезнью Фабри может быть обусловлено появление этого симптома?

Заданные вопросы характеризуют большой клинический интерес к представленной работе и не влияют на ее высокую оценку.

Заключение

Таким образом, диссертация Тао Екатерины Александровны на тему «Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи: характеристика клинических проявлений нефропатии Фабри в российской когорте пациентов и выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания, что имеет важное значение для нефрологии и внутренних болезней. Работа полностью соответствует критериям 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 по специальностям 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Официальный оппонент

кандидат медицинских наук

(14.01.05 Кардиология, 03.00.15 Генетика),

ведущий научный сотрудник Отдела

нарушений сердечного ритма и

проводимости ФГБУ «НМИЦ ТПМ»

Минздрава России

Подпись

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России

К.М.Н.

Поддубская Е.А.

17.08.2020г.



Харлап Мария Сергеевна

Адрес: 101000 г. Москва, Петроверигский пер. 10

Тел. 8 (495) 790-71-72

e-mail: pde@gnicpm.ru