

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.04 Внутренние болезни), профессора, заслуженного врача РФ, заведующей кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шостак Надежды Александровны на диссертацию Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

За последние неполные 50 лет достигнут значительный прогресс в понимании проблемы амилоидоза. В первую очередь это касается установления гетерогенности белков-предшественников амилоида, повлекшего за собой разработку дифференцированных подходов к лечению заболевания с учетом лежащего в основе каждого типа амилоида патогенетического механизма. Особенно впечатляющие результаты получены в лечении системного AL-амилоидоза, в недалеком прошлом бесперспективного для терапии, путем эрадикации амилоидогенного клона плазматических клеток в костном мозге с помощью химиотерапии. В этой связи выбранная диссертантом тема научного исследования представляется чрезвычайно актуальной, так как касается определения критериев дифференциального диагноза системного AL-амилоидоза и локального опухолевидного AL-амилоидоза, который несмотря на сходство белка-предшественника (легкие цепи иммуноглобулинов), тем не менее, отличается от системной формы другим механизмом развития и иным подходом к

лечению, преимущественно путем удаления образованных масс амилоида в тканях. На практике дифференциация этих форм не всегда достаточно легка, учитывая возможность моноорганного дебюта системного AL-амилоидоза в течение достаточно длительного времени.

С другой стороны, и сам по себе локальный AL-амилоидоз имеет важное практическое значение, поскольку, проявляясь опухолевидными отложениями амилоида, может значительно ухудшать качество жизни больных и в ряде случаев приводить к их инвалидизации или даже смерти.

Сложность диагностики локального AL-амилоидоза заключается в частой имитации им злокачественных опухолевых заболеваний, что ввиду высокой распространенности, в том числе недифференцированных опухолей, в популяции, делает задачу своевременного распознавания среди них локальной формы амилоидоза особенно актуальной.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Следует подчеркнуть хороший методический уровень и комплексность выполненной работы. Для решения поставленных задач Тао П.П. проанализировал 342 клинических наблюдения с различными формами амилоидоза. Основная часть работы посвящена исследованию локального (38 больных) и системного (145 больных) AL-амилоидоза, определению дифференциально-диагностических критериев этих форм. Степень достоверности результатов подтверждается объемом проанализированных наблюдений и статистической обработкой материала. Безусловным достоинством работы является применение таких современных статистических методик, как многофакторный анализ соответствий и регрессионный анализ, которые придают результатам и всей диссертации высокую степень достоверности. При интерпретации и обсуждении полученных результатов автор опирался на публикации по данной теме в ведущих зарубежных изданиях.

Диссертация Тао П.П. является первым отечественным исследованием, в котором проведен детальный анализ особенностей клинического течения локального AL-амилоидоза. Согласно полученным данным, более чем у половины больных локальным AL-амилоидозом в дебюте заболевания диагностируют злокачественные и неуточненные новообразования, что значительно затрудняет диагностический поиск. Автором отмечены варианты отложения опухолеподобных масс амилоида в различных органах, определены наиболее характерные локализации данного заболевания. Особое внимание уделено характеру и степени нарушения функции органов вследствие сдавления массами амилоида, что нередко требует хирургического вмешательства, а в трети случаев повторных операций из-за рецидивов заболевания и значительно ухудшает качество жизни этих больных. Кроме того, автор впервые обосновывает необходимость исследования биоптатов недифференцированных опухолей с применением окраски конго красным для выявления амилоида. Несмотря на отмеченные трудности диагностического поиска и высокую частоту рецидивов заболевания в работе доказательно продемонстрировано, что общий прогноз локального AL-амилоидоза относительно благоприятный. Таким образом, новизна приведенных в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Научно-практическая значимость результатов диссертации

Результаты диссертационной работы, выполненной Тао П.П., имеют большой научно-практический интерес, поскольку направлены на решение важной задачи по усовершенствованию диагностики и освоению методов лечения локальной формы AL-амилоидоза, а также открывают перспективы для дальнейшего изучения механизмов, способствующих возникновению и прогрессированию этого заболевания.

Автором показано, что у всех больных с недифференцированными опухолями различной локализации, особенно при поражении гортани, легких, мочевого пузыря, кожи, конъюнктивы век необходимо в круг дифференциально-диагностического поиска включать локальный AL-

амилоидоз. Обращает на себя внимание высокая практическая ценность подробно описанных клинических проявлений локального AL-амилоидоза, что позволяет дифференцировать это заболевание не только с опухолями, но и широким кругом терапевтических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хронические местные воспалительные заболевания (ларингит, цистит, конъюнктивит). С большим интересом читаются яркие клинические наблюдения, которые, несомненно, украшают диссертацию и изобличают в её авторе, сложившегося, уже опытного клинициста. Этот раздел диссертации представляется особенно важным для врачей первичного звена.

Научно-практическую значимость работы представляет также взгляд автора на ассоциацию хронических местных воспалительных заболеваний и некоторых иммуноопосредованных заболеваний, таких как болезнь Шегрена и MALT-лимфома, с развитием локального AL-амилоидоза, что обосновывает более детальное изучение этого вопроса в дальнейшем.

Таким образом, результаты данной работы могут быть использованы в клинической практике врачей терапевтов, врачей общей практики, пульмонологов, оториноларингологов, офтальмологов и онкологов; в образовательной деятельности кафедр, реализующих программы послевузовского обучения и повышения квалификации медицинских работников.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 14.01.04 - внутренние болезни. Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований. Это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати и личный вклад автора

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 6 научных работах соискателя в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 публикация в журнале, индексируемом международной базой данных Scopus. Результаты работы были представлены на двух отечественных и двух международных конференциях.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах диссертационной работы, начиная от формирования целей и задач, дизайна исследования и заканчивая детальным анализом полученных данных, написанием текста работы, подготовки докладов и публикаций.

Структура диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения и 3 глав – обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, а также выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 157 страницах печатного текста и содержит 30 рисунков, 15 таблиц и 8 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. 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 поиск критериев дифференциальной диагностики локальной и системной форм AL-амилоидоза, представлены способы лечения больных, проведено сравнение собственных результатов с данными других авторов. Диссертацию

завершает приложение, список сокращений и список литературы, содержащий 9 отечественных и 155 зарубежных источников.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

При анализе результатов исследования Тао П.П. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе отдельное внимание уделено так называемому ограниченному варианту системного AL-амилоидоза. Чем вызвана необходимость выделения этого варианта? И какая локализация амилоидного поражения при «ограниченном» варианте системного AL-амилоидоза представляет наибольшую трудность в дифференциальной диагностике с локальной формой?
2. Согласно данным диссертационного исследования, одним из двух независимых дифференциально-диагностических критериев локального AL-амилоидоза служит отсутствие моноклональной гаммапатии. В то же время, у 3% больных системным AL-амилоидозом также может не выявляться моноклональная гаммапатия, в том числе по результатам высокочувствительного исследования сыворотки крови. Исходя из этого, требуется ли для исключения системной формы заболевания проведение иммунофенотипирования плазматических клеток костного мозга всем пациентам с локальным AL-амилоидозом?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к результатам представленной работы и являются дополнительным аргументом в пользу её высокой оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной

работой, в которой содержится новое решение научно-практической задачи: уточнение критериев дифференциальной диагностики локальной и системной форм AL-амилоидоза для оптимизации тактики ведения этих больных, что имеет важное значение для внутренней медицины.

Диссертационная работа Тао Павла Половича не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Тао П.П. достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

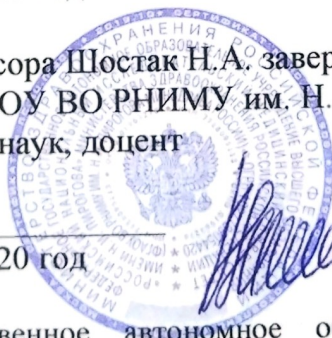
Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.04 Внутренние болезни), профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Шостак Надежда Александровна

«18» 12 2020 год

Подпись д.м.н., профессора Шостак Н.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

«18» 12 2020 год

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1., тел.: (495) 434-14-22, e-mail: rsmu@rsmu.ru