

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор  
по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2020 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### Актуальность темы выполненной работы

Тема диссертационной работы Тао П.П. посвящена вопросам изучения клинических особенностей редкой формы амилоидоза – локального AL-амилоидоза. С момента открытия в 1971 году белков-предшественников AL-амилоидоза – легких цепей иммуноглобулина, его стали рассматривать как результат клональной продукции этих белков амилоидогенными плазматическими клетками. Длительное время научный интерес исследователей был сфокусирован главным образом на системной форме заболевания, как наиболее прогностически значимой, в отношении которой появилась возможность таргетного воздействия химиотерапией на патологический клеточный клон. В то же время накапливающийся клинический опыт наблюдений за больными амилоидозом и постоянно

расширяющееся число методов идентификации типов амилоида позволил выделить, наряду с системной, и локальную форму AL-амилоидоза. По данным отдельных авторов, частота локального AL-амилоидоза по сравнению с системным в 9 раз меньше, однако, в связи с малой изученностью этой формы амилоидоза, её точная распространенность неизвестна. Также нет однозначного представления о частоте и спектре пораженных органов и тканей при локальном AL-амилоидозе и о его прогнозе. Между тем определение наиболее характерных клинических проявлений локального AL-амилоидоза может помочь оптимизировать проведение дифференциальной диагностики с системным AL-амилоидозом, при котором возможен моноорганный дебют в течение достаточно длительного времени. Это важно в первую очередь в отношении выбора тактики лечения, при системной форме заболевания – применение химиотерапии с целью элиминации амилоидогенного плазмоклеточного клона в костном мозге, при локальной форме – удаление масс амилоида и местно существующего патологического клона из пораженных органов и тканей.

Таким образом, диссертационное исследование Тао П.П. является актуальным, поскольку определение дифференциально-диагностических критериев локальной и системной формы AL-амилоидоза способствует оптимизации ведения больных не только локальным AL-амилоидозом, но и системным AL-амилоидозом.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые в отечественной медицинской практике на достаточном клиническом материале охарактеризованы особенности клинического течения локальной формы AL-амилоидоза. Автором определена частота различных вариантов поражения органов при локальном AL-амилоидозе, детально описана их клиническая картина, в том числе редких вариантов с поражением головного мозга и лимфатических узлов. Впервые на основании современных статистических методов анализа, клинических и лабораторных

данных, выделены дифференциально-диагностические критерии локального и системного AL-амилоидоза. Определен прогноз больных локальным AL-амилоидозом, оценены риск и сроки развития рецидивов после хирургического удаления местных отложений амилоида в органах и тканях, намечены альтернативные подходы к лечению.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационное исследование Тао П.П. выполнено в традиционном стиле, изложено на 157 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы собственных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 164 источника (из них 9 отечественных). Работа иллюстрирована 30 рисунками и 15 таблицами, приведено 8 наглядных 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 данные о личном участии соискателя на всех этапах выполнения диссертационной работы.

В обзоре литературы, на основании работ отечественных и зарубежных авторов, представлен анализ современного состояния изучаемой проблемы. Материал изложен логично и последовательно, обоснована проблема дифференциальной диагностики локального и системного AL-амилоидоза, описаны различные методы лечения локального AL-амилоидоза.

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 исследования и их обсуждения представлен адекватный для достоверной оценки объём данных, проведен анализ полученных результатов обследования 38 больных локальным AL-амилоидозом и 145 системным AL-амилоидозом, в том числе 61 из них с моноорганным дебютом. Представлена подробная клиническая и лабораторная характеристика различных вариантов локального AL-амилоидоза, проведено сравнение больных локальным и системным AL-амилоидозом по возрасту, полу, клинико-лабораторным данным (величина протеинурии, наличие и степень хронической почечная недостаточности, хронической сердечной недостаточности, эхокардиографические признаки диастолической дисфункции миокарда, фракция выброса левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, поражение кожи и мягких тканей). На основании современных статистических методик обработки данных выделены наиболее значимые дифференциально-диагностические критерии локального и системного AL-амилоидоза. Проведено сравнение полученных результатов с результатами других авторов, проанализированы новые данные, выявленные в ходе проведенного исследования.

Завершают диссертацию 5 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 отечественных и международных научно-практических

конференциях, по теме исследования опубликовано 6 печатных работ в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе 1 статья в научном издании, индексируемом базой данных Scopus.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики**

Диссертационная работа П.П. Тао имеет несомненную научно-практическую ценность, прежде всего, для терапевтов, оториноларингологов и офтальмологов, так как на достаточной выборке пациентов с таким редким заболеванием, как локальный AL-амилоидоз, охарактеризованы различные варианты поражения органов. Установлены наиболее достоверные клинические отличия локального и системного AL-амилоидоза, включающие отсутствие у больных локальным AL-амилоидозом моноклональной гаммапатии, как системного проявления амилоидогенной плазмоклеточной дискразии в костном мозге, и признаков поражения почек, таких как уровень протеинурии более 0,5 г/л, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Представлена дифференциально-диагностическая модель, которая может быть использована практикующими врачами для разграничения локальной и системной форм AL-амилоидоза, продемонстрирована ее высокая чувствительность и специфичность. Таким образом, полученные автором результаты позволяют оптимизировать тактику ведения этих больных и улучшить прогноз.

В работе автором сделан акцент на «ограниченный» вариант системного AL-амилоидоза, который клинически наиболее трудно отличим от локальной формы заболевания, однако требует принципиально иного подхода к лечению – проведения химиотерапии.

## **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 оториноларингологического, пульмонологического и нефрологического профиля. Рекомендуется продолжить развивать данное направление научными учреждениями, занимающимися исследованиями в области внутренних болезней. 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 специальности «Терапия» и для обучения слушателей системы послевузовского образования.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет.

Встречающиеся в работе отдельные опечатки, орфографические и стилистические погрешности не влияют на общую положительную оценку работы.

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

1. Как быстро после подтверждения диагноза локального AL-амилоидоза следует проводить хирургическое вмешательство, зависит ли начало лечения от объема амилоидных масс?
2. Всегда ли хирургическое вмешательство является методом выбора при впервые выявленном локальном AL-амилоидозе? Не является ли комбинированная терапия (удаление амилоидных масс и лучевая терапия) более целесообразной при диффузно-инфильтративном типе локального AL-амилоидоза с целью предотвращения рецидивов?

## Заключение

Таким образом, диссертация Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения», выполненная под руководством д.м.н., профессора Лысенко Лидии Владимировны и к.м.н. Рамеева Вилена Вилевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача определения дифференциально-диагностических критериев локального и системного AL-амилоидоза для оптимизации тактики ведения этой категории больных.

Диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным требованиями 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 заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 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 профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Сафаровой Айтен Фуадовной,

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 №9 от 17 декабря 2020г.

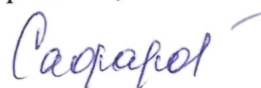
Отзыв составили:

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



М.А. Ефремовцева

Профессор кафедры внутренних болезней  
с курсом кардиологии и функциональной  
диагностики им. В.С. Моисеева  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»,  
доктор медицинских наук  
(14.01.05 – Кардиология)



А.Ф. Сафарова

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



А.Ю. 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

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.