

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.00.29 гематология и переливание крови) Голенкова Анатолия Константиновича 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 исследования

Внимание к изучению локального опухолевидного амилоидоза возросло в конце XX века, когда благодаря освоению методов иммуногистохимического исследования было доказано, что в основе этой формы амилоидоза, обозначаемой также «амилоидомой», подобно системному первичному амилоидозу лежат процессы клональной продукции плазматическими клетками легких цепей иммуноглобулинов и их депозиция в тканях (AL-тип амилоидоза). Выполненную научную работу можно рассматривать, как новый шаг к пониманию разнообразия клинических вариантов плазмноклеточной дискразии. В своей работе Тао П.П. обосновано проводит параллель между «амилоидомой» и солитарной экстрамедулярной плазмоцитомой, являющейся по сути другим локальным вариантом плазмноклеточной дискразии, часто выступающей как осложнение множественной миеломы.

Сходство морфогенеза «амилоидомы» с экстрамедулярной плазмоцитомой, предпосылкой для возникновения которой служат циркулирующие в системном кровотоке опухолевые плазматические клетки, позволило диссертанту выстроить научную платформу для выполнения настоящей работы – определения значения исследования в сыворотке крови

больных локальным AL-амилоидозом продуктов клона плазматических клеток (иммуноглобулинов и их фрагментов) для его разграничения от системной формы AL-амилоидоза.

Выдвинутая концепция сходства «амилоидомы» и экстрамедулярной плазмоцитомы имеет и научно-практический интерес с точки зрения возможности применения при опухолевидном локальном AL-амилоидозе не только хирургических, но и радиотерапевтических методов лечения, к которым, как известно, высокочувствительна плазмоцитома.

Таким образом, научная работа Тао П.П. несомненно актуальна, так как даёт представление о клинической разнообразии локального AL-амилоидоза, содержит алгоритм его дифференциальной диагностики, позволяющий применять на практике предложенные в диссертации рекомендации с целью улучшения выявления и лечения этого редкого заболевания врачами различных специальностей.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов**

Отличительной чертой данной работы является определение частоты локального AL-амилоидоза (11%) среди других форм амилоидоза у пациентов, наблюдавшихся в одном многопрофильном терапевтическом стационаре, а также комплексный междисциплинарный подход к проблеме тактики ведения этих пациентов с амилоидозом. Впервые на российской когорте пациентов с локальным AL-амилоидозом представлена подробная клиническая характеристика заболевания, и на основании современных статистических методов определены наиболее значимые клинические и лабораторные его отличия от системного AL-амилоидоза, сформулирован алгоритм дифференциально-диагностического поиска локального AL-амилоидоза. В работе обосновано применение высокочувствительных иммунохимических методов исследования свободных легких цепей иммуноглобулина у больных локальным AL-амилоидозом.

Впервые в отечественной практике автором показано, что наиболее часто (87,5%) для лечения локального AL-амилоидоза применяется

хирургическое удаление локальных масс амилоида, и определен рекомендуемый срок – не менее 5 лет наблюдения за больными после хирургического лечения для своевременной диагностики рецидива заболевания и применения повторных хирургических вмешательств или других методов лечения.

Таким образом, результаты диссертационного исследования, сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, обладают достаточной степенью научной новизны.

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

Достоверность результатов подтверждается их соответствием современному пониманию изучаемой проблемы в мире, комплексным обследованием больных, репрезентативностью выборки, соответствием дизайна исследования поставленным задачам. Статистическая обработка материала продемонстрировала достоверность полученных результатов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные методы отвечают целям и задачам исследования, современны, включая количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулина в сыворотке крови, а также у части больных иммуногистохимическое исследование и иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга. Результаты получены на достаточной по количеству выборке больных редким заболеванием – 183 пациента с AL-амилоидозом, из них 38 с локальной и 145 с системной формой заболевания, в том числе 61 с моноорганным дебютом. Размер выборки сопоставим с представленными в зарубежных публикациях. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи. Научные положения и практические рекомендации аргументированы и обоснованы с помощью современных методов статистической обработки данных.

Основные положения диссертационной работы отражены в 6 публикациях в рецензируемых изданиях, которые рекомендованы и

утверждены Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 публикация – в отечественном издании, индексируемом в базе данных Scopus.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Тао П.П. вносит существенный вклад в улучшение и расширение знаний о разнообразии вариантов локальной формы AL-амилоидоза, его проявлений и методов лечения, что имеет важное научное и практическое значение для внутренней медицины. Полученные результаты демонстрируют необходимость более тщательного мониторинга лиц молодого возраста с локальным AL-амилоидозом после хирургического лечения, поскольку у них чаще отмечают рецидивы заболевания. Автором в рамках диссертационного исследования продемонстрирован единственный в России случай успешного применения лучевой терапии локального AL-амилоидоза, что представляет собой исключительный опыт применения альтернативных методов лечения при невозможности достижения безрецидивного течения заболевания. Намечена перспектива более широкого применения радиотерапии в будущем.

Несомненную научно-практическую значимость представляет также высказанное предположение автора о причинно-следственной связи между возникновением локального патологического клона плазматических клеток и хемоаттрактантом CXCL 12 продуцируемым в очагах местного воспаления, что, безусловно, требует дальнейшего экспериментального изучения.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования Тао П.П. могут быть рекомендованы в работе медицинских учреждений терапевтического, урологического, оториноларингологического, офтальмологического и других профилей. Полученные в настоящей работе сведения могут быть использованы в учебном процессе при составлении программ высшего

профессионального образования по специальностям «лечебное дело» в рамках дисциплины «внутренние болезни», а также для слушателей системы послевузовского профессионального образования.

### **Общая оценка диссертации**

Диссертационное исследование Тао Павла Половича выполнено по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и полностью соответствует этой дисциплине.

Научная работа изложена по традиционной схеме, состоит из введения, материалов и методов, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений и библиографического списка.

Работа представлена на 157 страницах печатного текста, содержит 30 рисунков и 15 таблиц. Список литературы включает в себя 164 источника, среди них 9 отечественных. Содержание диссертации полностью согласуется с заявленной темой и соответствует требованиям к кандидатским диссертациям.

В главе «введение» излагаются актуальность и основные проблемы выбранной темы, на основании чего формулируется цель и задачи исследования.

В главе «обзор литературы» обсуждается формы локального амилоидоза, патофизиологические предпосылки для развития локального AL-амилоидоза, подчеркивается патогенетическое сходство локальной и системной формы AL-амилоидоза, заключающееся в едином белке-предшественнике амилоида (легкие цепи иммуноглобулина), подчеркивается важность и недостаточная разработанность проблемы дифференциальной диагностики локального и системного AL-амилоидоза.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена дизайну исследования, использованным методикам оценки органного поражения и статистическим методам обработки данных. Изложены используемые критерии включения пациентов в основные группы исследования, впервые введено условное понятие «ограниченный» вариант системного AL-

амилоидоза. Подробно описаны способы определения признаков плазмноклеточной дискразии, методы получения прижизненного биопсийного материала от больных локальным AL-амилоидозом.

Глава «результаты и обсуждение» изложена последовательно и логично. Представлена подробная клиническая характеристика больных локальным и системным AL-амилоидозом, продемонстрированы основные трудности диагностики локального AL-амилоидоза. Приведен детальный статистический анализ клинических характеристик больных локальным и системным AL-амилоидозом, на основании чего выделены критерии дифференциальной диагностики локального AL-амилоидоза. Описание применяемых методов лечения и возможных исходов заболевания придает главе очерченную практическую значимость. Полученные собственные результаты сравниваются с данными литературы, что дает более полное представление о проблеме локального AL-амилоидоза.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации изложены четко, значение их для практического здравоохранения не вызывает сомнений.

В автореферате отражены наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

#### **Замечания и вопросы по содержанию и оформлению диссертации**

Замечаний принципиального характера по выполненной диссертации нет. Диссертация представляет собой завершенное научное исследование. Имеются небольшие стилистические и смысловые неточности, которые не уменьшают общего положительного впечатления от представленной работы.

#### **Заключение**

Диссертация Тао Павла Половича на тему «Клиническая характеристика локального AL-амилоидоза – вопросы дифференциальной диагностики и лечения» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи улучшения диагностики локального AL-амилоидоза. По своей

актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Тао Павла Половича соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно 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, а сам автор Тао П.П. достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

**Официальный оппонент**

Профессор кафедры терапии  
факультета усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук (14.00.29 гематология  
и переливание крови), профессор

**Голенков Анатолий Константинович**

« 16 » декабря 2020 год

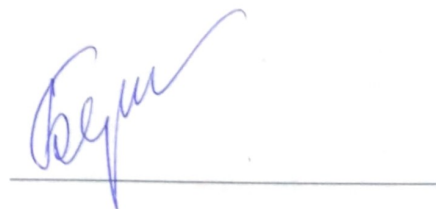


Подпись д.м.н., профессора Голенкова Анатолия Константиновича  
заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
доктор медицинских наук, профессор

**Берестень Наталья Федоровна**

« 16 » декабря 2020 год



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Адрес: 129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2. Тел.: 8-495-631-05-73; e-mail: golenkov@monikiweb.ru