

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора
ВОЛГИНОЙ ГАЛИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ

на диссертационную работу Рамеева Вилена Вилевича «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04. – Внутренние болезни (медицинские науки) в диссертационный совет Д. 208.040.05 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы исследования

Создание новой классификации амилоидоза на основе представлений о гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл стало важнейшим достижением прошедших 30 лет, т.к. значительно расширило понимание механизмов амилоидогенеза, открыло возможность диагностики заболевания на этапе ранних субклинических молекулярных изменений и, тем самым, позволило обосновать новые дифференцированные подходы к лечению. Значительным событием начала 2000-х годов стало появление современных методов обнаружения олигосекреторных плазматочных дискразий, показавших их высокую частоту, при этом иммуноглобулиновый амилоидоз стал ведущей клинической моделью для отработки подходов к диагностике и лечению различных вариантов плазматочных дискразий. Другой клинической проблемой, тесно ассоциированной с амилоидозом, является воспаление, уточнение молекулярных основ которого в настоящее время показало исключительную важность в его развитии механизмов врожденного иммунитета без вовлечения В и Т-лимфоцитов. Еще одним фактором изменения диагностической и терапевтической тактики ведения больных амилоидозом стало освоение в рутинной клинической практике методов молекулярно-генетической диагностики семейных форм амилоидоза.

Важность этих достижений подкрепляется появлением современных методов лечения, основанных на современных знаниях о молекулярных основах патогенеза

амилоидоза, преодолевших существовавшее до середины 1990-х годов мнение об амилоидозе как абсолютно фатальном заболевании, не поддающемся лечению, в настоящее время прогноз больных изменился к лучшему, диагностика заболевания стала более ранней, что оказало влияние на характер клинических проявлений заболевания. Поэтому с необходимостью возникает задача разработки новых подходов к диагностике и ведению больных системным амилоидозом с учетом изменившихся особенностей клинического течения, структуры факторов риска и подходов к лечению.

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

В работе приведен обстоятельный анализ состояния изучаемой проблемы по данным мировой литературы. Результаты исследования, полученные по итогам изучения большой группы из 359 больных амилоидозом подробно проанализированы автором диссертации, материал представлен в систематизированном виде с использованием современных методов статистического анализа. Особенным достоинством статистического анализа в работе является применение метода временных рядов, что позволяет адекватно оценивать течение заболевания. Выводы диссертации и практические рекомендации непосредственно вытекают из результатов исследования больных системным амилоидозом, хорошо обоснованы разработанными алгоритмами диагностики и прогрессирования амилоидоза. В работе убедительно показано клиническое значение различных маркеров воспаления, прогрессирования органных вовлечений. Совокупность полученных данных позволяет считать сформулированные научные положения обоснованными. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из полученных результатов и отражают научную и практическую значимость работы.

Достоверность, научная новизна исследования и полученных результатов

Достоверность исследования во многом связана со значительной для такого нечастого заболевания численностью группы исследования системным амилоидозом. Впервые продемонстрировано изменение структуры клинических вариантов

амилоидоза, показана тенденция к увеличению числа больных AL-типом. Среди причин AA-амилоидоза убедительно раскрыто значение аутовоспалительных заболеваний в настоящее время. Уточнение клинической характеристики отдельных форм системного амилоидоза на современном этапе сделало возможной разработку медицинских стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза в настоящее время.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации Рамеева В.В. позволяют глубже понять патогенез и клиническую эволюцию разных форм системного амилоидоза. Значительный интерес представляют результаты исследования роли субклинического воспаления в развитии AA-амилоидоза, предложены и оценены важные параметры его обнаружения. Анализ наиболее генерализованной формы AL-амилоидоза позволил выявить наиболее важные варианты межорганных взаимодействий в процессе прогрессирования, раскрыто ключевое значение нефропатии в ухудшении прогноза заболевания.

По результатам проведенной клинической оценки выделены важные клинические параметры, позволяющие наметить подходы к ранней диагностике и лечению амилоидоза. На этой основе предложена стратегия комплексного алгоритма диагностики и лечения системного амилоидоза как основа для современных клинических рекомендаций по ведению таких больных.

Диссертация представляет также существенный интерес с методической точки зрения, т.к. предлагает комплексный подход к клиническому исследованию, учитывающий не только необходимость синхронной клинической характеристики, но и важность описания клинических параметров в диахронической (временной) шкале по мере прогрессирования заболевания, дополнение этого подхода методами многофакторного анализа позволяет выделить и ранжировать наиболее важные факторы прогрессирования болезни.

Структура диссертации, оценка её содержания и завершенности в целом

Диссертация написана по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель включает 13 отечественных и 225 зарубежных источников. Диссертация содержит 44 рисунка, 25 таблиц, 19 клинических примеров.

Во введении четко представлена актуальность темы исследования, указаны цель и задачи исследования с обоснованием научной новизны и степени разработанности темы, решение которых раскрывается в последующих главах.

В главе «Обзор литературы» представлены история изучения и современные представления о системных формах амилоидоза, их патогенезе и клинических проявлениях. Обзор литературы четко обосновывает заявленные цель и задачи исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» в необходимом объеме приведены характеристика обследованных больных, описание примененных методов исследования. Подробно обсуждены критерии диагностики и оценки активности воспалительных заболеваний, параметры выявления различных органных вовлечений.

В разделе «Результаты собственного исследования и их обсуждение» обсуждается структура частоты различных форм системного амилоидоза, предлагается и обосновывается схема дифференциальной диагностики этих форм; подробно обсуждаются этиология и клинические проявления АА-амилоидоза, описываются временные модели развития и прогрессирования АА-амилоидоза, анализируются исходы АА-амилоидоза; на основе этих моделей автор обосновывает подходы к повышению эффективности ранней диагностики и торможения прогрессирования АА-амилоидоза, предлагает эффективные маркеры оценки амилоидогенности воспалительных и, в первую очередь, аутовоспалительных заболеваний; следующий фрагмент посвящен клинической характеристике системного AL-амилоидоза, выявлению ведущих факторов прогрессирования, в т.ч. методом анализа временных рядов; последний раздел

посвящен клиническим особенностям наследственного АТTR-амилоидоза. Результаты исследования подвергаются подробному обсуждению, иллюстрируются убедительными клиническими наблюдениями, соотносятся с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации диссертации конкретны, подтверждены результатами исследования, логично обоснованы, соответствуют цели и задачам работы, их практическое значение не вызывает сомнений.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы, нет. Стилистические и смысловые неточности, выявленные при ознакомлении с работой, в окончательном варианте автором устранены. В качестве замечаний можно указать на некоторый избыток выдвигаемых гипотез, тем не менее хорошо обоснованных и создающих широкую перспективу для дальнейших исследований.

Заключение

Диссертационная работа Рамеева Вилена Вилевича «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии специальностей нефрология и внутренние болезни, содержащее новые аспекты патогенетически обоснованной тактики ведения больных системным амилоидозом.

Диссертация полностью соответствует всем критериям, в том числе требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к

