

ОТЗЫВ

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

Актуальность избранной темы

Амилоидная нефропатия является одним из ведущих проявлений системного амилоидоза. С учетом достижений последних десятилетий изучение роли почек в прогрессировании системной болезни требует особого рассмотрения. С установлением гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл стало понятно, что механизмы развития, подходы к диагностике и лечению отдельных форм амилоидоза существенно отличаются. В этих условиях и характер поражения почек может существенно различаться и влиять на принципы лечения. Ранее считалось, что системный амилоидоз является заболеванием с фатальным прогнозом и не способен к ремиссии под влиянием лечения, в частности, по этой причине пациентам, достигшим уремии, отказывали в проведении трансплантации почки, считали неизбежным реамилоидоз трансплантата. Однако современные возможности подавления амилоидогенного воспаления при АА-амилоидозе или элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток при AL-амилоидозе позволяют существенно улучшить прогноз больных, вызвать стойкую ремиссию амилоидоза органов и, следовательно, изменить взгляд на лечение многих осложнений амилоидоза, в т.ч. изменить показания к трансплантации почки. Подобные изменения в тактике ведения существенно расширяют диапазон диагностических задач, возникает необходимость поиска биомаркеров ранних субклинических стадий амилоидоза, выявления предрасполагающих к амилоидозу предпосылок на этапе ранних молекулярных изменений в биологических жидкостях и

биопсированных тканях. Так, освоение современных методов выявления моноклональных белков дало основание для понимания проблемы моноклональной гаммапатии (МГ) как довольно частой проблемы, имеющей общеклиническое значение. Изучение молекулярных механизмов воспаления привело к осознанию важной роли аутовоспалительных механизмов, основанных на дисфункции системы врожденного иммунитета. Эти вопросы имеют прямое отношение к развитию реактивного поствоспалительного АА-амилоидоза. Широкий круг вопросов возникает также с активным внедрением в клиническую практику методов генетического исследования, помимо диагностики аутовоспалительных заболеваний это способствовало улучшению диагностики наследственного амилоидоза. Под влиянием всех этих новаций в практике клиницистов изменился характер клинических проявлений заболевания.

По причине изменений в клиническом течении амилоидоза, структуре факторов риска и подходах к лечению неизбежно возникает проблема разработки новых критериев дифференциальной диагностики и ведения больных системным амилоидозом.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные методы современны и отвечают целям и задачам. Результаты получены при обобщении опыта ведения 359 больных системным амилоидозом, составляющих наибольшую группу больных амилоидозом в отечественной практике. Среди этих больных выделена большая группа проспективного наблюдения (110 больных АА-амилоидозом и 110 больных AL-амилоидозом). Для решения частных задач диагностики амилоидогенного воспаления дополнительно набиралась группа больных аутовоспалительными заболеваниями в сравнении с аутоиммунными (всего 98 больных), а также 43 больных с различным воспалительными заболеваниями разной степени активности, осложненными амилоидозом, что позволило оценить диагностическое значение важнейших

биомаркеров аутовоспаления и амилоидогенности – S100A12 и SAA. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы и обоснованы с помощью методов статистической обработки данных, в т.ч. с применением методов многофакторного анализа данных.

Основные положения диссертационной работы отражены в 45 публикациях, все в рецензируемых изданиях, которые рекомендованы и утверждены Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Анализ наибольшего в отечественной медицинской практике числа наблюдений системного амилоидоза позволил автору в соответствии с целями и задачами исследования констатировать существенное изменение современной структуры амилоидоза, в частности установлено, что в последние заметно увеличилась доля больных AL-амилоидозом. Существенно изменилось также соотношение воспалительных заболеваний, приведших к АА-амилоидозу – в настоящее время доминируют аутовоспалительные заболевания, что принципиально меняет приоритеты диагностики и лечения. Убедительно показано значение амилоидной нефропатии в прогрессировании не только АА-амилоидоза, но также амилоидоза AL-типа. Исследование автора позволило показать, что тяжелое поражение почек может отмечаться также при наследственном ATTR-амилоидозе, который ранее считали преимущественно кардио- и нейропатическим. Таким образом, амилоидная нефропатия оказывается центральным органным вовлечением в прогрессировании системного амилоидоза, в частности является перспективной клинической моделью для изучения кардиоренальных взаимоотношений.

Тщательная оценка клинических особенностей отдельных форм системного амилоидоза позволила базовые принципы для разработки

современных медицинских стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза, обосновать индивидуальный подход к применению у больных системным амилоидозом молекулярно-биологических и генетических методов исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В исследовании отработана стратегия диагностики и лечения системного амилоидоза в условиях терапевтической клиники. В связи с недостаточной эффективностью применения какого-либо единственного критерия дифференциального диагноза, в частности, на основании результатов иммуногистохимического метода, показана важность комплексного подхода в диагностике клинических вариантов амилоидоза по совокупности диагностических методов в соответствии с отработанным алгоритмом.

В предложенной стратегии ведения выделен ряд ключевых вопросов ведения больных отдельными формами системного амилоидоза. В частности, поставлена проблема адекватной диагностики субклинического воспаления и установления его типа, в отношении AL-амилоидоза акцентировано внимание на правильной оценке прогноза заболевания с необходимостью адекватного учета взаимодействий между отдельными органами вовлечениями в условиях системного поражения. Параллельно автором намечены возможные подходы к решению таких важнейших теоретических вопросов, как критерии относительно нового понятия аутовоспаления, особенности патофизиологии кардиоренального синдрома, проблема преимущественной органотропности заболевания, механизмов прогрессирования кардиопатии, нефропатии и других органных вовлечений, некоторых проблем эпигеномики ATTR-амилоидоза.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Рамеева В.В. построена по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов и их обсуждение, выводы, практические рекомендации,

список литературы, включающий 13 отечественных и 225 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками, 25 таблицами, содержит 19 клинических наблюдений.

Во **«Введении»** представлено аргументированное обоснование актуальности данного исследования, четко сформулированы новизна, цель и задачи работы.

В разделе **«Основные положения, выносимые на защиту»** сформулированы основные полученные результаты исследования.

Отдельной положительной оценки заслуживает глава **«Обзор литературы»**, в котором подробно изложены современные данные об истории изучения, патогенезе и клинических особенностях различных вариантов системного амилоидоза, широко обсуждаются смежные вопросы воспаления, плазматочных дискразий. Совокупность обсужденных вопросов позволяет убедительно подчеркнуть актуальность и новизну работы.

В главе **«Материалы и методы исследования»** представлены подробная характеристика пациентов, критерии клинической диагностики, а также детально описаны примененные методы исследования биомаркеров воспаления, плазматочных дискразий, статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования и высокой степени доказательности полученных автором результатов.

Изложению **собственных результатов и их обсуждению** посвящена глава 3. Описана тенденция к уменьшению частоты АА-амилоидоза и нарастанию частоты AL-амилоидоза, установления наличия устойчивой когорты больных ATTR-амилоидозом среди населения России.

Тщательно обоснована структура алгоритма комплексного дифференциально-диагностического метода определения типа амилоидоза, обязательными компонентами которого должны быть молекулярно-генетические исследования для выявления мутаций транстиретина, высокочувствительные методы иммунохимического исследования сыворотки и мочи для определения МГ, современная идентификация амилоидогенных воспалительных заболеваний

с обязательной оценкой маркеров острой фазы воспаления, включая, по возможности, исследование SAA и чувствительного маркера аутовоспаления S100A12. Представлены модели развития и течения отдельных клинических вариантов амилоидоза. Убедительно показаны возможности современных методов лечения амилоидоза, позволяющие существенно изменить закономерности естественного течения заболевания.

Собственные данные детально проанализированы в сопоставлении с данными литературы. Автор акцентирует внимание на самых значимых аспектах работы.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы

Практические рекомендации четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений.

Существенных замечаний нет. Работа является завершенной в отношении поставленных задач. Но полученные результаты указывают также на перспективу дальнейшего развития этой работы. В плане дискуссии хотелось бы обсудить возможности широкого внедрения предложенных алгоритмов диагностики и ведения больных в широком практическом здравоохранении.

Заключение

Таким образом, диссертация Рамеева Вилена Вилевича «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, имеющие важное значение для оптимизации методов диагностики и лечения системного амилоидоза на основе выявления ключевых механизмов прогрессирования заболевания, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии специальностей нефрология и внутренние болезни, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук,, а ее автор Рамеев Вилен Вилевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни

Официальный оппонент,
д.м.н. (14.01.29 – Нефрология)
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
кафедра трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов факультета
усовершенствования врачей
Адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, к.6
Тел. (495) 684-57-91,
e-mail: -renalnephron@gmail.com

 Прокопенко Елена Ивановна

Подпись д.м.н. Прокопенко Елены Ивановны заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
к.м.н., доцент



Куликов Дмитрий Александрович
19.03.2020г