

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Смирнова Алексея Владимировича 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 исследования

За последние два десятилетия существенным образом изменились научные представления о патогенезе амилоидоза. С помощью лазерной микродиссекции пораженных тканей с последующей массспектрометрией и протеомным анализом были точно установлены первичные белки – предшественники амилоидов, которых к настоящему времени насчитывается более 30. В связи с этим, прежние классификации, привычные для клиницистов в прошлом, ушли из повседневной клинической практики: среди них такие, как первичный, вторичный, старческий, кардиопатический и многие другие виды амилоидозов. В современной клинике внутренних болезней и нефрологии основными формами являются AA, AL и транстиреиновый (ATTR) системные амилоидозы. Однако на сегодняшний день в отечественной литературе отсутствуют данные о распространенности этих форм, особенностях их клинического течения, частоте поражения почек и значении ренального фактора для прогноза заболевания в целом. Несомненно, что решение этих вопросов на основе богатого материала клиники внутренних болезней им. акад. Е.М. Тареева Сеченовского Университета, являющейся пионером в изучении системного амилоидоза в РФ, представляет собой актуальную проблему.

AA, AL, ATTR амилоидозы, будучи системными патологическими процессами, в клинике проявляются в самых причудливых формах, имитирующих нозологию разных специальностей (кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии и др.), что составляет особенно трудную диагностическую задачу как для узкого специалиста, так и, тем более, для врача общетерапевтического профиля. Какими должны быть скрининг, клинические, иммунологические, молекулярно-генетические и морфологические исследования, чтобы диагностика амилоидоза была своевременной и достоверной? Все эти вопросы остаются актуальными и в наши дни.

Казалось бы очевидно, что ревматические и аутовоспалительные болезни часто приводят к развитию системного AA-амилоидоза. Однако неизвестно с помощью каких методов следует оценивать и мониторировать амилоидогенный потенциал этих заболеваний у постели конкретного пациента. Автор рецензируемого труда берет на себя решение этой актуальной проблемы и предпринимает анализ диагностической ценности таких показателей как сывороточный амилоидный протеин A (SAA) и кальций-связующий протеин A12 (S100A12 или каргулин С).

Своевременно начатая терапия болезней, лежащих в основе AA (ревматические и аутовоспалительные заболевания) и AL (моноклональные гаммапатии) амилоидозов, позволяет замедлить процесс амилоидогенеза и значительно продлить жизнь пациентов. В связи с этим, крайне необходимо обобщить накопленный опыт, выработать стратегию и алгоритмы лечения подобных заболеваний, что является актуальной задачей для научно-практической медицины, и поэтому все эти вопросы рассматриваются диссертантом с исключительной подробностью.

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) – terra incognita для опытного клинициста, не говоря о рядовых врачах практического здравоохранения. До выполнения настоящей работы ничего не было известно о частоте этой формы амилоидоза в РФ. Какие молекулярно-генетические и

радиологические методы позволяют диагностировать транстиретиновый амилоидоз на ранних стадиях? Каков наиболее оптимальный алгоритм клинической диагностики этой болезни? Все эти актуальные проблемы также составляют предмет научных исследований автора.

Таким образом, поднимаемые диссидентом проблемы, касающиеся эпидемиологии системных амилоидозов на современном этапе, патогенеза основных патологий, ведущих к амилоидогенезу, а также выбора оптимальных методов диагностики и оценки прогноза различных форм амилоидоза позволяют высоко оценить актуальность избранной темы научных исследований.

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

Диссидентом тщательно проанализированы полученные результаты, материал систематизирован, обработан с использованием современных методов статистического анализа. Проведен анализ состояния изучаемой проблемы по данным мировой литературы. Выводы диссертации и практические рекомендации согласуются с результатами изучения репрезентативной группы больных различными вариантами системного амилоидоза, соответствуют разработанным моделям развития, диагностики и прогрессирования амилоидоза. В работе хорошо обосновано клиническое значение различных маркеров воспаления. 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 и новизна исследования, полученных результатов

В исследовании проведен анализ наибольшего в отечественной медицинской практике числа наблюдений системного амилоидоза, четко показана тенденция к увеличению частоты AL-типа в структуре системного амилоидоза, главным образом, вследствие улучшения выявляемости олигосекреторных моноклональных гаммапатий после внедрения высокочувствительных иммунохимических тестов. Показано увеличение значимости в генезе АА-амилоидоза аутовоспалительных заболеваний.

В работе четко установлена недостаточная специфичность и чувствительность традиционных способов типирования системного амилоидоза – тинкториальным и имmunогистохимическим методом. В этой связи важным результатом является вывод о необходимости учета всей совокупности клинико-лабораторных данных для надежного определения типа амилоида, причем этот вывод протестирован разработанным алгоритмом по результатам убедительного многофакторного анализа.

Значительным достоинством исследования, проистекающим из репрезентативности выборки больных, является возможность на разных этапах исследования применения многофакторных методов анализа, позволяющих оценивать диагностическую и терапевтическую стратегию по совокупности клинических данных, с учетом вклада каждого фактора.

Существенный интерес представляют математические модели АА-амилоидогенеза и прогрессирования этой формы заболевания. Убедительно показан вклад различных клинических синдромов в прогрессирование AL-амилоидоза.

Отдельный интерес представляют результаты изучения наследственного ATTR-амилоидоза, возможность развития которого у жителей России ранее практически отрицалась.

Таким образом, уточнение клинических особенностей отдельных форм системного амилоидоза с учетом динамики их прогрессирования, а также ответа на терапию позволило создать основу для создания современных стандартов диагностики и лечения системного амилоидоза.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Рамеева В.В. расширяют знания о патогенезе и клинической эволюции разных форм системного амилоидоза. Автором убедительно показано значение субклинического воспаления в развитии АА-амилоидоза, предложены и оценены важные параметры выявления такого воспаления, намечены подходы к возможному разграничению патогенетических вариантов амилоидогенного воспаления. В работе на примере наиболее генерализованной формы амилоидоза – AL-типа методом анализа временных рядов продемонстрированы варианты межорганных взаимодействий в процессе прогрессирования, показана триггерная роль нефропатии в ухудшении прогноза заболевания.

Изученные особенности системного амилоидоза позволили выделить широкий спектр клинических параметров, требующих практической оценки при ведении таких больных, позволяющих наметить пути более ранней диагностики амилоидоза, индивидуализировать подход к выбору оптимальной терапевтической тактики. Представленные диагностические алгоритмы дают непосредственную возможность для обоснования современных стандартов обследования и лечения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа изложена на 228 страницах текста, иллюстрирована 44 рисунками, 25 таблицами, содержит 19 клинических наблюдений. Построена по стандартному плану, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Обзор литературы отличается широкой временной перспективой с изложением основных тенденций в изучении проблемы амилоидоза от момента первых описаний до глубокого проникновения в современные данные о патогенезе амилоидоза, амилоидогенного воспаления, плазмаклеточных дискразий, амилоидогенности транстиретина. Это позволяет ясно увидеть не только проблематику современного изучения амилоидоза, но и отчетливо представить дальнейшие направления его изучения.

Изложение отличается широтой терапевтического взгляда, что позволяет понять не только практическую ценность изучения амилоидоза, но и важное теоретическое значение этой проблемы для широкого круга специалистов-медиков. Обзор литературы непосредственно обосновывает намеченные цель и задачи исследования.

Цель работы сформулирована четко, задачи способствуют раскрытию цели.

В главе 2 - «Материалы и методы исследования» в необходимом объеме приведены характеристика обследованных больных, описание примененных методов исследования, основные критерии оценки получаемых результатов.

В главе 3 – «Результаты собственных наблюдений» представлены данные по частоте различных форм системного амилоидоза, по результатам оценки эффективности морфологического типирования амилоидоза предложен алгоритм повышения эффективности дифференциальной

диагностики системных вариантов амилоидоза; охарактеризованы этиология и клинические проявления АА-амилоидоза, обоснованы модели индукции и прогрессирования АА-амилоидоза в условиях персистирующей активности воспалительного заболевания; обоснованы эффективные маркеры амилоидогенности воспалительных заболеваний и, в особенности, аутовоспалительных предикторов АА-амилоидогенеза; описаны клинические проявления и эволюция системного AL-амилидоза, дана характеристика амилоидогенной плазмаклеточной дискразии, выявлены ведущие факторы и временные характеристики прогрессирования; обозначены основные антропоэтнические и клинические маркеры наследственного ATTR-амилоидоза. Проводится подробный всесторонний анализ полученных данных и их сравнение с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации обоснованно вытекают из полученных автором результатов. Практическая значимость диссертации определяется конкретными рекомендациями, иллюстрацией к которым служит описание клинических наблюдений.

Претензий к содержанию, стилю изложения и к оформлению диссертации нет. Автореферат полно отражает результаты работы и составлен в соответствии с существующими требованиями. По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в т. ч. 10 оригинальных работ (4 из них включены в электронную базу данных Scopus). Опубликованные работы вобрали в себя все научные идеи и выводы диссертации. Результаты научного труда неоднократно представлялись в форме докладов на российских и международных форумах. Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую высокую положительную оценку рецензируемой работы нет. В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Вы утверждаете, что для повышения эффективности дифференциальной диагностики системного амилоидоза необходимо применение многофакторного алгоритма диагностики. Могли бы Вы еще раз уточнить основные аргументы в пользу данного утверждения.
2. Наука развивается по спирали. Когда-то мы утверждали, что среди причин АА-амилоидоза лидирующие позиции занял ревматоидный артрит, а хронические нагноения были отодвинуты на второй план. Теперь и ревматоидный артрит перестал быть ведущей причиной амилоидоза. Какие движущие силы Вы могли бы назвать как первоочередные при объяснении такой эволюции причин АА-амилоидоза

Заключение

Диссертация Рамеева Вилена Вилевича «Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни, выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Николая Алексеевича Мухина и доктора медицинских наук, профессора Лидии Владимировны Лысенко является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема, имеющая важное научно-практическое и хозяйственное значение для специальностей нефрология и внутренние болезни, поскольку расширяет представления о патогенезе, диагностической и терапевтической стратегии ведения системного амилоидоза и создает предпосылки к созданию обоснованных стандартов ведения больных системными формами амилоидоза.

Диссертационная работа 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,

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, директор научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России д.м.н. наук (14.00.05 1998 г.), профессор



Смирнов Алексей Владимирович

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Л.Толстого д.6/8

<http://www.1spbgu.ru>, E-mail: info@1spbgu.ru,
тел.8 (812) 3387895

Подпись д.м.н. профессора Смирнова Алексея Владимировича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова» Минздрава России

д.м.н., профессор



Беженар Виталий Федорович

